

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N° 298

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe MEISART

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de Franche-Comté

Né le 29 Mars 1939, à Vesoul (Haute-Saône)

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DES ETATS DEPRESSIFS
PAR LA CLOMIPRAMINE

Président : M. DELAY, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Philippe MEISART

Interne des Hôpitaux Psychiatriques de Franche-Comté

Né le 29 Mars 1939, à Vesoul (Haute-Saône)

Présentée et soutenue publiquement le 7 mai 1969

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DU TRAITEMENT DES ETATS DEPRESSIFS
PAR LA CLOMIPRAMINE

Président : M. DELAY, Professeur

I M P R I M E R I E
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1969



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

*En témoignage de tendre affection et de
reconnaissance.*

A JOSETTE, MA FEMME

ET A NOS DEUX FILLES

FANNIE ET CATHERINE

A MA GRAND-MÈRE

ET A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN DELAY

Professeur de la Chaire de Clinique des Maladies Mentales
à la Faculté de Médecine de Paris
Directeur de l'Institut de Psychologie
Membre de l'Académie Française
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse.*

Hommages respectueux.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE LAPORTE

Médecin des Hôpitaux Psychiatriques

Médecin-Chef à l'Hôpital de Saint-Remy-Clairefontaine

*Pour la liberté qu'il nous a donnée dans
son Service, l'enseignement de l'Homme
dont il nous gratifie et la bienveillance dont
il nous témoigne.*

AUX MÉDECINS-CHEFS
DE L'HOPITAL PSYCHIATRIQUE DE SAINT-REMY

MONSIEUR LE DOCTEUR J.-L. BEAUDOUIN

ET MONSIEUR LE DOCTEUR J. COLLIN

En témoignage de nos respects.

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. LECONTE DES FLORIS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Professeur Agrégé de Médecine

En témoignage de notre gratitude.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BESANÇON
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

En hommage respectueux.

A TOUS MES CAMARADES D'ÉTUDES

A MONSIEUR BOLLET

Directeur de l'Hôpital Psychiatrique
de Saint-Remy-Clairefontaine

*Pour son sens profond des relations
humaines.*

AU PERSONNEL INFIRMIER
DE L'HOPITAL DE CLAIREFONTAINE

En signe de remerciements.

S E R M E N T

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

PLAN

INTRODUCTION

Chapitre I

Chapitre II : Les états dépressifs

- A) Rappel historique
 - 1. Au temps d'HIPPOCRATE
 - 2. Au XVIII^e siècle
 - 3. Au XIX^e siècle
 - 4. Actuellement
- B) Définition : NACHT et RACAMIER
- C) Limites

Chapitre III : Histoire de la Psychiatrie

- A) Evolution de l'attitude de la société et de la Médecine vis-à-vis de la maladie mentale
 - 1. Jusqu'au geste de Pinel en 1793
 - 2. PINEL : naissance de la Psychiatrie
- B) Evolution des thérapeutiques des maladies mentales
 - 1. Jusqu'au XIX^e siècle
 - 2. Au XIX^e siècle
 - a) *Traitement moral de la folie*
 - b) *Traitement physique de la folie*

3. Epoque contemporaine

- a) *Manfred Sakel : les « chocs » insuliniques*
- b) *Von Meduna : les « chocs » cardiazoliques*
- c) *Bini et Cerletti : les électro-chocs*
- d) *Depuis 1952, développement considérable des chimio-thérapies psychiatriques*
- e) *1957 : découverte de l'Imipramine et de l'effet psychiatrique de certains inhibiteurs de la mono-amino-oxydase*

LA CLOMIPRAMINE DANS LE TRAITEMENT DES ETATS DEPRESSIFS

Chapitre I

- A) Propriétés physiques et chimiques
- B) Etude pharmacologique
- C) Présentation

Chapitre II : Notre expérimentation personnelle de la Clomipramine

Première partie

- A) Répartition des malades
 - 1. Selon l'âge
 - 2. Selon le diagnostic
 - 3. Selon les traitements antérieurement suivis
- B) Mode d'utilisation de la Clomipramine
 - 1. Forme injectable : perfusions intra-veineuses
 - 2. Forme orale
- C) Traitements associés

- D) Résultats
 - 1. Résultats immédiats des perfusions
 - 2. Résultats thérapeutiques
 - a) *Résultats statistiques globaux*
 - b) *Résultats statistiques par catégories nosologiques*
 - c) *Résultats qualitatifs*
- E) Effets secondaires
 - 1. Effets secondaires liés au mode d'administration du produit
 - 2. Effets secondaires généraux
 - 3. Effets secondaires psychiques

Deuxième partie
Devenir de ces malades cinq mois après

- A) Evolution selon le diagnostic
- B) Evolution selon la qualité du résultat initial
- C) Constatations et hypothèses permises par l'étude de cette évolution
- D) Conclusion

Troisième partie

- A) Répartition des malades
 - 1. Selon l'âge
 - 2. Selon le diagnostic
 - 3. Selon les traitements antérieurement suivis
- B) Mode d'utilisation de la Clomipramine
 - 1. Perfusions intra-veineuses
 - 2. Forme orale
- C) Traitements associés
 - 1. Thérapeutiques générales
 - 2. Cure de désintoxication alcoolique
 - 3. Hypnogènes proprement dits
 - 4. Neuroleptiques

5. Tranquillisants
6. Autres thymoanaleptiques
7. Sismothérapie
8. Thérapeutiques correctrices des effets secondaires

D) Résultats

1. Résultats immédiats des perfusions
 - a) *Améliorations très rapides (avant la cinquième)*
 - b) *Améliorations plus tardives*
 - c) *Résultats nuls*
2. Résultats du traitement oral
3. Conclusions

E) Effets secondaires

1. Effets secondaires « mineurs »
2. Effets secondaires « majeurs »
 - a) *Crise comitiale*
 - b) *Etat confuso-onirique*

F) Conclusions

Quatrième partie

*Groupement des 88 cas d'états dépressifs
que nous avons traités par la Clomipramine*

A) Répartition des malades

1. Selon l'âge
2. Selon le diagnostic

B) Résultats

1. Résultats globaux
2. Résultats par catégories nosologiques

C) Conclusions

D) Effets secondaires

Conclusions générales

INTRODUCTION

CHAPITRE I

La découverte de la CLOMIPRAMINE a été le fruit de recherches effectuées à partir de l'IMIPRAMINE, elle-même découverte à Bâle, en 1957.

Déjà ce dernier produit avait bouleversé les méthodes de traitement des états dépressifs et laissait entrevoir l'avenir heureux de la chimiothérapie en ce domaine.

Certains effets secondaires, le risque suicidaire surtout, portaient une ombre au tableau.

Les recherches menées activement par les laboratoires ont cependant permis de réduire ces inconvénients et de mettre à la disposition des psychiatres et des médecins généralistes un produit d'action thymoanaleptique majeure et aux effets secondaires plus discrets.

Ce travail a été réalisé dans le Service de Monsieur le Docteur LAPORTE, médecin-chef du Service « Hommes » de l'Hôpital Psychiatrique de Saint-Remy, annexe de Clairefontaine (Haute-Saône).

Notre expérimentation de la Clomipramine s'est effectuée en deux temps.

Dans une première période allant de décembre 1967 à avril 1968, nous avons traité 50 malades présentant un état dépressif qui était soit au premier plan du tableau, soit intégré dans un contexte nosologique où prédominaient d'autres symptômes.

Nous avons donc consigné fin avril 1968 les résultats obtenus par le traitement de ces 50 malades.

Il nous a paru utile d'étudier, dans une deuxième partie, la permanence des résultats en envisageant cinq mois après quelle avait été l'évolution thymique de ces malades.

La troisième partie de ce travail consiste en l'expérimentation de la Clomipramine sur 38 états dépressifs, ceci dans une période allant de mai à septembre 1968. Nous avons procédé, pour apprécier l'efficacité du produit, de la même manière que pour les 50 malades du premier groupe.

La quatrième partie de notre thèse est constituée par la réunion des 88 cas d'état dépressif pour lesquels nous nous sommes adressés à la Clomipramine.

Nous nous sommes ensuite permis, en considération du nombre, de formuler des conclusions quant à la place du produit dans la gamme des médications thymoanaleptiques et, surtout, quant à sa situation par rapport à la sismothérapie.

Dans cette thèse, nous nous sommes en effet attachés à l'analyse des effets psychiques des perfusions intra-veineuses de Clomipramine et nous verrons que leur action ne peut être superposée à celle de la sismothérapie et semble ne pas en avoir l'efficacité.

CHAPITRE II

LES ETATS DEPRESSIFS

A. — Historique

1. Déjà la médecine gréco-latine et arabe avait depuis longtemps dégagé la maladie mentale de ses explications « surnaturelles ».

C'est HIPPOCRATE qui introduisit le terme de « mélancolique » pour qualifier ces malades tristes, soucieux, inhibés, persécutés ou délirants. Conformément à son système humoral, il voyait là une affection triste des humeurs en rapport avec la bile et l'atrabile, et ayant son siège dans l'hypocondre.

Cette conception humorale se retrouve chez presque tous les auteurs anciens. Elle se précisera sur le plan clinique avec ARÉTÉE DE CAPADOCE (81 après J.-C.) qui définissait la mélancolie comme un délire limité à un petit nombre de conceptions morbides ; la qualité et la direction de l'humeur, qui pouvait être aussi bien gaie que triste, étaient rejetées au second plan.

2. Au XVIII^e siècle :

a) PINEL isola du cadre général de ces états « où on se fait de la bile » la mélancolie, forme plus grave, plus « enfoncée ».

b) ESQUIROL remania complètement la nosographie de la mélancolie, terme qui désignait non seulement les délires tristes, mais tous les délires partiels, tristes ou gais.

Il appela « Monomanies » tous les délires partiels et « Lypémanie » une maladie cérébrale caractérisée par un délire partiel chronique entretenu par une « passion triste, débilitante ou oppressive ».

De plus, il rejeta complètement la doctrine humorale d'HIPPOCRATE et lui substitua une étude des causes étiologiques, insistant particulièrement sur le rôle de l'hérédité, du tempérament, sur l'importance de certains âges critiques, sur l'influence du sexe, du milieu social, des « passions religieuses » et, en général, de tout facteur émotif ou moral.

3. Les psychiatres du XIX^e siècle détachèrent du cadre de la Lypémanie diverses entités cliniques qui sont devenues classiques.

— D'abord furent exclus les états de « stupidité », syndromes confusionnels d'aujourd'hui, par DELASIAUVE, CHASLIN et RÉGIS, malgré l'opposition de BAILLARGER contre la distinction de la stupeur mélancolique et de la stupeur confusionnelle.

— Plus tard, MOREL isola le délire émotif, future psychonévrose obsessionnelle.

— KAHLBAUM décrivit ensuite la stupeur catatonique, berceau de l'hébéphrénie et de la démence précoce.

— Ce furent enfin les délires chroniques de persécution que les travaux de J.P. FALRET-LASÈGUE détachèrent de la mélancolie.

— J.P. FALRET décrivit ainsi la folie circulaire ou alterne, et BAILLARGER la folie à double forme. MAGNAN désigna plus tard cette psychose sous le nom de folie intermittente.

KRAEPELIN propose le terme de « psychose maniaco-dépressive » ou cyclothymique ou périodique, affirmant l'inexistence d'accès simples maniaques ou mélancoliques. Au début du XX^e siècle, il décrit les « états mixtes », états de transition entre l'accès maniaque et l'accès mélancolique.

Tous ces auteurs insistent sur le caractère endogène, dégénératif ou héréditaire de l'affection.

4. Actuellement, et depuis une vingtaine d'années surtout, les recherches ont tenté d'approfondir la notion de mélancolie.

— Du point de vue biologique, la plupart des auteurs, considérant la mélancolie comme une psychose « endogène », s'efforcent de préciser sa nature organique en s'attachant principalement au

problème génétique, notion plus satisfaisante que l'entité « dégénérative » des classiques.

La découverte de l'électro-choc par BINI et CERLETTI, en 1938, en dehors d'une remarquable réussite thérapeutique sur les états mélancoliques, fut, par l'étude de ses modes d'action, à l'origine d'importants travaux sur les problèmes biologiques, cliniques et doctrinaux.

Les travaux actuels sont orientés sur le métabolisme des corps indoliques et de la sérotonine.

— D'autre part, la psychologie des mélancoliques a fait également l'objet de travaux qui ont singulièrement enrichi sa compréhension. Ce sont les aspects phénoménologiques et psychanalytiques qui ont ouvert des perspectives originales aux recherches psychiatriques.

B. — Définition

Nous emprunterons à NACHT et RACAMIER la définition de la dépression, « état pathologique de souffrance psychique, accompagné d'un abaissement du sentiment de valeur personnelle et d'une diminution non déficitaire de l'activité mentale, psycho-motrice et, dans certains cas même, organique ».

Cette définition met d'emblée en évidence les lignes de force de ce syndrome complexe :

- inhibition psychique et motrice ,
- hyperthymie douloureuse ,
- retentissement organique.

C. — Limites

— Le déprimé, contrairement au dément ou au confus, ne souffre d'aucun déficit instrumental de la pensée.

— Tout syndrome axé par un sentiment de dévalorisation de soi-même implique le diagnostic d'état dépressif, c'est dire l'éten due d'une telle étude.

CHAPITRE III

RAPPEL HISTORIQUE

A. — Evolution de l'attitude de la société et de la Médecine vis-à-vis de la maladie mentale

Cette étude nous a paru utile dans le cadre de cette thèse, non pas dans une vue anecdotique, mais pour la connaissance des conceptions thérapeutiques anciennes qu'ont pu parfois « subir » les malades mentaux.

Signalons dès à présent que certaines habitudes actuelles, qui devraient être rejetées dans le passé, liées le plus souvent à l'angoisse du thérapeute devant sa responsabilité, nuisent notablement au malade. Citons les différents modes de contention, la camisole entre autres, les cellules capitonnées, les barreaux, les murs élevés qui séparent l'hôpital psychiatrique de la Société et participent ainsi activement à l'aliénation.

1. Jusqu'au geste de PINEL qui, en 1793, délivra le malade de ses entraves et le livra à la Médecine, les traitements n'étaient en général pas orientés par la recherche du bien de l'aliéné, mais étaient dirigés contre lui, guidés par la crainte qu'il inspirait.

Depuis la plus haute Antiquité, les anomalies du psychisme n'étaient qu'une énigme et la naissance de la Psychiatrie ne se fit qu'avec l'idée de maladie mentale.

Il suffit de connaître l'existence, en Afrique du Nord, des marabouts isolés en marge des douars, des chaînes qui étaient fixées aux coins des maisons pour y attacher les insensés, les cachots du fameux hôpital des fous de Fez, pour deviner ce que pouvait être, dans les temples d'Esculape à la période préhippocratique, autour de la Pythie de Delphes ou aux abords des caravansérails d'Asie mineure, la misérable végétation de ces malheureux.

Dans un autre ordre d'idée, les danses rituelles des Aïssaouas évoquent les processus frénétiques des foules au bord du Gange au temps de Susruta et de Charaka, dans les décors bibliques des déserts de l'Egypte ou dans le cloître de Saint-Médard.

Aujourd'hui encore, certains services « asilaires », dont aucun pays ne peut se vanter que de n'en garder que le seul souvenir, permettent de comprendre dans quelle promiscuité et quelle ordure pouvaient croupir les « innocents » entassés au « Bedlam » de Londres, ou à Bicêtre, ou encore au « Narrenturm » de Vienne.

De la non-identification du malade mental hors de la société ou de sa ségrégation carcérale dans les « parcs zoologiques » de l'aliénation, on ne saurait dire ce qui valait le mieux, au cours de ces dizaines de siècles où les « fous » n'étaient reconnus que pour être maudits. Ils restaient, pour la plupart, comme pris dans la masse d'une humanité trop folle elle-même pour que la folie prit, à ses yeux, un sens.

Ce que l'on dit souvent du Moyen Age, de ses sorcières, de ses possessions diaboliques, de ses exorcismes et de ses convulsionnaires vaut, au fond, pour l'ensemble des civilisations qui se sont succédées. C'est peut-être, d'ailleurs, parce que c'est précisément entre le XII^e et le XVI^e siècles qu'une conscience d'abord obscure de la « maladie mentale » s'y est peu à peu précisée, que les sociétés contemporaines de cette pénible émergence ont plus tard été injustement écrasées d'un opprobre dont elles ne méritent pas d'être seules accablées.

C'est en effet bien mieux qu'au temps d'HIPPOCRATE, de GALIEN, de CELSE, d'ARÉTÉE DE CAPPADOCE ou de CÆLIUS AURELIANUS, au cours du Moyen Age que l'on tenta de traiter comme des malades tous ces êtres considérés jusque-là comme des démons.

Les établissements pour aliénés furent, semble-t-il, très rares dans l'Antiquité. On cite les sanctuaires d'Epidaure (vi^e siècle avant J.-C.), les morotrophiums de Byzance (iv^e siècle après J.-C.), quelques organisations placées sous les auspices de la « *regula monachorum* » de Saint-Jérôme, un monastère à Cologne fondé en 560, etc. Il existait aussi à Fez un hôpital pour aliénés au vii^e siècle, des refuges en Angleterre (700), le Moristan du Caire, dû à la magnificence des premiers califes, la colonie de Gheel, fondée, selon la tradition, par la princesse Dymphna au vii^e siècle, les monastères créés par l'évêque SIGISBALD à Metz (850).

Au cours du Moyen Age, une première impulsion fut donnée à l'assistance aux malades mentaux.

Tout d'abord dans les pays musulmans. C'est ainsi qu'à Bagdad, il y avait en 1173 un grand édifice, « Dal Almeraphtan », qu'en Angleterre eut lieu la fondation du fameux « Bedlam Hospital » (1246), devenu ensuite le « Bethleem Hospital », qu'à Rome une « Passerella » recevait « les personnes affolées pour quelque raison que ce soit ».

A Valencia, en 1409, le « Padre » J.C. JOFRE fondait l'hôpital de « Los Desemparados », exemple suivi en 1425 à Saragosse, en 1436 à Séville et en 1483 à Tolède.

Au siècle suivant, SAINT-JEAN DE DIEU et les Frères de la Charité organisèrent de nombreuses maisons en Espagne, en France et en Amérique du Sud. C'est dans cette ambiance de charité que se déroulèrent les luttes homériques autour des possessions et des sorcelleries.

C'est à partir du xi^e siècle, semble-t-il, que l'attention fut attirée sur les cas de possessions diaboliques. Mais ce n'est qu'au xiii^e siècle que les grandes controverses scientifiques s'allumèrent. L'idée que les maladies physiques étaient naturelles et que les maladies mentales étaient « surnaturelles » fit des ravages, de telle sorte que la clinique psychiatrique de l'époque se trouve en effet exposée dans le terrible « *Malleus Maleficiarum* » dont la publication commença vers 1488.

C'est Jean WIER (ou WEYER), né en 1515 dans le Brabant, qui devint l'apôtre de l'antisorcellerie contre le farouche démonolâtre BODIN.

Jean SCHENK (1584), le prêtre TROIS ECHELLES, le jésuite Frédéric DE SPÉE, FERNEL, MONTAIGNE, etc., soutinrent le même combat.

Aucun ouvrage ne donne mieux l'idée des luttes et des controverses que les deux volumes que CALMEIL leur a presque entièrement consacrées (*De la folie*, 1845).

Assez rapidement la partie fut gagnée pour la Psychiatrie et les premiers véritables psychiatres commencèrent à travailler.

Ce furent Félix PLATER (1536-1615), de Bâle, Paul ZACCHIAS (1584-1659), médecin légiste du pape Jean XXII, Thomas WILLIS (1622-1675), David SENNERT (1572-1637), SYDENHAM (1624-1689) et aussi cet étrange savant kabbaliste que fut Théophraste BOM-PASTUS VON HOHENHEIM (PARACELSE), Th. BONET (1620-1689) et, plus tard, H. BOERHAAVE (1668-1738), François BOISSIER DE SAUVAGE (1706-1767), William CULLEN (1712-1792), enfin, qui tracèrent les premières ébauches nosographiques et cliniques de la science psychiatrique.

Aux XVII^e et XVIII^e siècles, les monastères-hôpitaux, hospices, maisons de refuge, où étaient assistés les malades mentaux abondaient, et il n'est qu'à se reporter aux ouvrages de P. SÉRIEUX pour se convaincre que les maisons d'aliénés et de correctionnaires étaient assez nombreuses. C'est ainsi que, dans sa fameuse « Instruction », COLOMBIER (1785) écrivait : « On a multiplié les asiles pour ces malheureux, soit par les fondations particulières, soit aux frais du gouvernement. » Et la Bastille elle-même fonctionnait comme maison de santé.

Mais les grands gestes philanthropiques n'étaient pas encore accomplis, ces gestes symboliques qui devaient marquer avec éclat la naissance de la Psychiatrie.

2. Après cette longue gestation, la Psychiatrie vit enfin le jour. L'image d'Epinal montrant Philippe PINEL (1745-1826) rompant les chaînes des aliénés de Bicêtre ou d'autres images semblables de la même époque ont illustré et pérennisé cette naissance.

PINEL s'est dressé en fondateur véritable de la Psychiatrie. Sans aucun doute, son œuvre scientifique dépasse-t-elle de beaucoup ce geste ; sans doute aussi ce geste symbolique n'a-t-il pas empêché

de tenir emprisonnés les malades déchainés... Mais si Philippe PINEL est considéré comme le fondateur de la Psychiatrie, c'est qu'il a, à la fois, délivré le malade de ses entraves les plus terribles et qu'il l'a livré à la Médecine. Son geste, comme son œuvre, ont consacré le caractère pathologique de la « maladie mentale ». Il ne fut toutefois ni tout à fait le premier, ni le seul, à cette époque, à accomplir ce geste légendaire et on réunit dans le même traditionnel hommage son nom à celui du commerçant philanthrope William TUKE, qui fonda en 1792 le « York Retreat », à celui d'Anton MÜLLER (1755-1827) en Allemagne, à celui de Joseph Daquin (1733-1815) à Chambéry. Mais peu importe, il fallait que ce « héros » incarnât la naissance de la Psychiatrie.

B. — Rappel historique de la thérapeutique des maladies mentales

Les prêtres d'APOLLON, après avoir attaché leurs patients à des oiseaux qui leur servaient de parachute, les précipitaient dans la mer.

Plus douces étaient les méthodes de CÆLIUS AURELIANUS qui, lui, berçait ses malades dans un lit suspendu.

Rappelons le contact des reliques de Sainte-Dymphnée ou de Saint-Barthélémy..., les formules d'exorcisme tirées du papyrus magique de Pâris, les guérisons miraculeuses dans l'Asclépeion à Epidaure, au cimetière Saint-Médard à Paris.

Ces dernières méthodes ne sont pas sans évoquer les pratiques d'imposition des mains de certains charlatans d'aujourd'hui, les onguents, les lotions de formule tenue secrète et de désignation mystérieuse, vendus à prix souvent très élevés par ces mêmes guérisseurs. D'emblée aussi nous pensons aux guérisons « miraculeuses » pour lesquelles tant d'infirmes se pressent vainement pour une bénédiction, pour être immergés « à la chaîne » dans un bassin contenant une eau « surnaturelle », pour boire quelques décilitres de ce liquide. Fort éloignée théoriquement de ces rites, selon eux, la superstition en est, en fait, très proche. Certaines personnes ne touchent-elles pas souvent du bois pour s'assurer la continuité de

la réussite ? Ce contact physique n'est-il pas rassurant ? Une poignée de mains n'est-elle pas parfois encourageante, parfois « déprimante » ?

Nous pensons donc que ces thérapeutiques anciennes n'étaient pas absolument dénuées de support.

Ces « phénomènes » s'observent particulièrement en clientèle de psychiatrie « légère » ou fréquemment l'injection dite « spéciale » d'eau bi-distillée a raison là d'un endormissement difficile, là d'une céphalée, là de douleurs digestives... Nous avons même observé le cas d'une constipation qui déboutait tous les traitements habituels et qui a favorablement réagi à un antidiarrhéique présenté dans une ambiance psychothérapique suggestive.

Mais alors, sommes-nous des charlatans ? Non, car c'est dans un contexte nosologique aux limites précises que nous usons de ces stratagèmes, tandis que le guérisseur le fait, lui, sans discernement.

Nous éprouvons un certain malaise devant les résultats obtenus par ces thérapeutiques si peu étiologiques... surtout quand il s'agit de rédiger l'ordonnance de sortie du malade ainsi guéri... et notre esprit scientifique en souffre.

Nous reverrons cette importance du contact psychothérapique au sujet de la perfusion de Clomipramine.

Dans la pratique de certains des traitements suivants, nous voyons mal où pouvait se trouver un contact psychothérapique souhaitable pour le malade.

C'est ainsi que l'évocation de WILLIS, dans sa maison de santé de Greatford, donnant des coups de poing au roi George III, laisse des doutes quant au sens de l'efficacité du « contact ».

Il nous faut mentionner aussi l'arbre de PUYSEGUR, le baquet de MESMER, le fauteuil de COX, la douche de LEURET, les feux d'artifices de REIL, les étincelles électriques, les fluides magnétiques, les traitements moraux d'ESQUIROL, les trois principes de traitement de PARiset (justice, bonté, « recomposition » du cerveau), les vieilles confections narcotiques, le castoréum, la thériaque, les purgations et les saignées des « somatistes », les rêveries moralisatrices et les rhapsodies adoucissantes des « psychistes », etc.

Au ^{xix}^e siècle, on appliquait à la folie un traitement moral dont le principe était basé sur la compréhension du drame humain que représente la « maladie mentale ».

La maladie mentale, arrachée à sa nature satanique et à sa nature « purement physique », devait poser le problème de la nature morale et humaine de la folie et, par conséquent, la nature morale de son traitement. La pitié et la philanthropie se sont alliées à une plus juste appréciation du fait psychiatrique pour porter secours et remède à l'homme qui a chaviré dans la détresse de la folie.

Tel est le sens des thérapeutiques morales qui n'ont jamais cessé de s'imposer aux aliénistes (CÆLIUS AURELIANUS, SYLVIVS DELABOË, PLATER, BONNET, etc.), fût-ce sous des formes inattendues ou paradoxales. C'est ce principe déontologique essentiel qu'ont appliqué les grands médecins qui se sont refusés à l'emploi exclusif de la saignée, des gilets de force ou des purgations (MONRO à Bedlam, PINEL à Bicêtre, REIL à Halle, RUSH à Philadelphie, HILL au « Lincoln Asylum », LEURET à Bicêtre, etc.). De toute évidence, lorsque REIL recommandait d'user des « tortures morales » et que LEURET utilisait la « douche » comme « traitement moral », ne se contentaient-ils pas d'une sorte de « moralisme » benoît, ou de la psychothérapie de la tape dans le dos et des encouragements réconfortants ?

C'est que, sans trouver sa véritable voie, la « thérapeutique morale » essayait de jouer sa partie sur le clavier des passions. C'est ainsi d'ailleurs qu'ESQUIROL comprenait ses préceptes de « traitement moral de la folie » (« il importe de substituer à une passion imaginaire une passion réelle »). LEURET, qui définissait le traitement moral de la folie par l'emploi raisonné de tous les moyens qui agissent directement sur l'intelligence et sur les passions des aliénés, provoquait des idées tristes, des douleurs, des craintes « salutaires » à l'aide d'une thérapeutique morale « armée », il est vrai, de douches et autres stratagèmes. Conseils, intimidations, sentiments provoqués, autorité, confiance, etc., tels étaient les ressorts psychologiques utilisés et préconisés par les aliénistes les plus sagaces. Ajoutons-y l'isolement en maison de santé ou à l'asile, considéré comme une sociothérapie indispensable pour détendre les conflits et les situations familiales.

Là, dans cette atmosphère de « protection » et de « calme » (ESQUIROL, MOREL), la thérapeutique morale, contre les excès de la contrainte ou des remèdes physico-chimiques, réclamait des occupations culturelles (école, chant, musique, théâtre).

On saisit ici la continuité des efforts des médecins aliénistes et des psychothérapies collectives d'aujourd'hui. Vers la fin du siècle, l'action morale de Mrs EDDY a systématisé, dans les préceptes de la « Christian Science », ces « directives ». Elles sont à la racine des psychothérapies directives contemporaines qui s'adressent à la « force morale » de l'individu normal. On ne peut non plus rappeler que les méthodes rééducatives employées chez les arriérés (SEGUIN), dans les déficits psycho-moteurs (JOLLY, BLACHE, PITRES, MORTON-PRINCE, le mouvement de la « New Thought » en Amérique, etc.), dans les états névrotiques, sous forme d'une gymnastique mentale et de régularisations disciplinées des fonctions végétatives et motrices dont la méthode économique des forces et des conduites psychologiques de JANET et nos méthodes de « relaxation » sont l'équivalent.

Mais, naturellement, les thérapeutiques « conscientes » ne pouvaient pas utiliser les forces de l'inconscient, comme déjà le présentaient REIL, IDELER, CARUS, etc., avant que cet inconvénient n'ait fait l'objet des analyses qui ont caractérisé la psycho-pathologie de la fin du XIX^e siècle (P. JANET et FREUD). Cependant, une technique de suggestion, l'hypnose, dérivée du magnétisme animal et de l'étude du somnambulisme (MESMER, BERTRAND, l'abbé FARIA, BRAID, LIÉBAULT, CHARCOT, BERNHEIM) devait permettre, en pénétrant par la voie royale du rêve (FREUD) jusqu'au noyau inconscient de la personne, de placer celui-ci au centre des « thérapeutiques morales » modernes qui se sont donné pour tâche de restaurer l'harmonie de la nature humaine rompue dans la maladie mentale. Rendre au malade sa liberté perdue du fait de la maladie, c'est, en effet, non seulement le soustraire aux contraintes physiques, mais aussi le libérer de ses phantasmes...

En opposition au traitement moral, les « somatistes » (JACOBI, CALMEIL, MOREAU DE TOURS) insistaient de leur côté pour que l'on agisse sur le processus organique de la maladie mentale et

non pas seulement sur ses effets. « C'est ainsi, dit LEURET à propos du malade mental, qu'à Charenton on estimait que les "évacuations sanguines", un exutoire, un purgatif, le sulfate de quinine, font sentir toute l'absurdité de ses idées fixes, lui rendent la tranquillité et dissipent ses craintes chimériques... » Et, effectivement, on a depuis longtemps tenté de guérir les maladies mentales en recourant aux thérapeutiques « physiques ». Y. André LE CANNU (1933), C. BUVAT-POCHON (1939) nous ont très justement rappelé que les thérapeutiques de choc sont, pour ainsi dire, traditionnelles dans la médecine psychiatrique. Que l'on en juge plutôt en se rapportant, non pas aux naïves expériences de BOUVARD et PÉCUCHET, mais aux protocoles scientifiques de l'époque...

Le choc par le froid fut réalisé par le « bain de surprise » que l'on prolongeait « le temps d'un Miserere » (VAN HELMONT, CULLEN, etc.). GUISLAIN (1827) le donnait « dans un petit temple chinois dont l'intérieur renfermait une cage mobile de fer d'une construction légère qui s'enfonce dans l'eau en descendant dans les coulisses par sa propre pesanter au moyen de moufles et de cordages ». On promenait le malade dans cette « cage », puis un servant en fermait la porte et laissait enfoncer la cage dans l'eau. On conçoit que PINEL ait furieusement réagi contre ce « délire médical »...

La rotation (à l'aide d'un lit rotatoire) fut imaginée en 1794 par Erasme DARWIN (le grand-père du fameux naturaliste). Ce fut Mason COX qui eut l'idée d'appliquer cette méthode aux maladies mentales et il inventa à cet effet son fameux « fauteuil rotatoire ». On connut aussi plusieurs stratagèmes semblables : le fauteuil de HORN, la machine d'HALLARAN, etc. SCHEIDER, précise GUISLAIN, prétendait augmenter l'efficacité du fauteuil rotatoire en soumettant l'aliéné à cette opération « dans un endroit sombre, écarté et privé de lumière, car, par là, on ajoute à la terreur que la rotation inspire toujours aux aliénés... ». ESQUIROL fut le premier à construire en France une machine rotatoire, mais il l'abandonna rapidement.

La saignée abondante (phlébotomie, ventouses scarifiées et même artériotomie) fut préconisée par Th. WILLIS et largement^o pratiquée par W. PERFECT.

Les méthodes révulsives et vicariantes (vésicatoires, rasages fréquents de la tête, bains sinapisés, sétons, moxas, cautères, gale provoquée) connurent, au fond, le succès qu'obtinrent plus tard l'abcès de fixation et les autres pyréthérapies.

Les thérapeutiques neuro-chirurgicales virent le jour bien avant Egas MONIZ. CLAYE SHAW (1891) et REY (1891) eurent l'idée de pratiquer les trépanations pour guérir la paralysie générale. BURGHARDT (Congrès de Berlin, 1890) et MAC-PHERSON (Congrès de Dublin, 1894) firent opérer jusqu'à quatre fois des malades auxquels « on excisa jusqu'à 12 grammes de substance cérébrale ». Et BURGHARDT faisait remarquer, à propos d'un cas de manie, que « si l'intelligence n'est pas revenue, elle n'est pas notablement diminuée ». LUYIS (1893) conseillait l'excision du fragment de l'écorce cérébrale qui pouvait être considéré comme un point de départ des troubles psychiques... L'électricité (TILLEUX, *Ann. Méd. Psychol.*, 1859) sous forme de bains électrostatiques, de « vent électrique », d'aigrettes, etc., fut largement employée pour provoquer des réactions salutaires. Signalons, à ce sujet, une observation curieuse de GERMAIN et BOUCHET (*Ann. Méd. Psychol.*, 1845) : il s'agissait d'une malade de vingt-quatre ans qui était « en proie à des terreurs imaginaires » ; ESQUIROL la « fit électriser » et la guérit « après la deuxième épreuve » sur le tabouret électrique.

Avant l'avènement de la chimiothérapie, en particulier celui de l'Imipramine, le traitement des états dépressifs avait déjà grandement bénéficié des méthodes dites de choc.

C'est d'abord le Viennois Manfred SAKEL qui, ayant remarqué dès 1928 « les modifications psychiques frappantes consécutives à un choc insulinaire non voulu, codifia et appliqua à la schizophrénie, en 1932, un traitement par « chocs » insuliniques.

Sous le nom de choc, il désignait deux ordres de manifestations qu'il considérait comme les symptômes cardinaux de l'hypoglycémie : la crise épileptique (« choc sec ») et le coma (« choc humide »). Très vite, la recherche d'une dose comatogène avait prévalu sur celle des crises provoquées, considérées dès lors comme un incident, voire un accident à éviter.

C'est ensuite VON MEDUNA qui, avec le choc cardiazolique, instaura la première des techniques convulsivantes.

En 1935, il avait utilisé, dans la thérapeutique de la schizophrénie, l'huile camphrée à doses massives en injections intra-musculaires, puis, bientôt, le Cardiazol ou le Métrazol.

C'est ainsi qu'en 1937, il avait obtenu 54 rémissions sur 110 cas traités.

CERLETTI, dès 1936, songeait aux applications thérapeutiques des convulsions électriques. C'est BINI qui mit au point l'appareil et, en 1938, furent publiés les premiers résultats.

Il nous faut citer également d'autres thérapeutiques de chocs tels les chocs acétylcholinique, histaminique, atropinique, amphétaminique, le choc à l'Indoklon, la carbonarcose, la pyrétothérapie.

L'électro-choc reste, dans la thérapeutique des états dépressifs, notamment celle de la mélancolie, à une place de choix et la seule des thérapeutiques de choc qui soit restée d'un usage courant dans la plupart des hôpitaux psychiatriques. La cure de Sakel a conservé toute sa valeur et bon nombre de partisans, mais c'est surtout dans le traitement de la schizophrénie qu'elle a sa place, place que rétrécissent de plus en plus les recherches chimiothérapiques.

Depuis 1952, les chimiothérapies psychiatriques se sont développées d'une façon extraordinaire et leur progrès est loin d'être arrêté.

Auparavant, pendant des siècles, le seul produit vraiment efficace dans la pharmacologie occidentale a été l'opium. Les autres corps d'origine végétale étaient des petits sédatifs (cratægus, valériane), des paralysants du vague (atropiniques) ou du sympathique (ergot de seigle), ou des excitants corticaux tels que le café ou la feuille de coca. Citons, dans cette période « préhistorique » et préchimique, l'utilisation orientale du Rauwolfia.

Il a fallu attendre la deuxième moitié du XIX^e siècle pour entrer dans les applications (encore longtemps bien modestes) de la chimie à la thérapeutique des maladies mentales. C'est en 1851 que Sir Charles LACOCK mit au point les premiers bromures. En 1869, LIEBRICH introduit le chloral. En 1901, paraît le trional, en 1903 le véronal (FISCHER et MEHRING), en 1915 le phéno-barbital, qui vont apporter aux médecins l'importante famille des barbituriques.

Parallèlement, les chimistes et pharmacologues extrayaient les alcaloïdes des plantes anciennement utilisées. Le premier exemple de psycho-pharmacologie fut donné par les essais des anesthésiques volatils (éther), puis de la scopochloralose, puis des barbituriques solubles (1932) pour la provocation de brèves modifications de la conscience comme méthodes cathartiques. En 1938, paraissent les amphétamines, premiers excitants psychiques puissants, relativement peu maniables en psychiatrie. Cette seconde période peut être mentionnée aussi comme celle de la narco-analyse (psychiatrie de guerre surtout) et des cures de sommeil, tentées dès l'apparition des barbituriques, mais désormais facilitées par la plus grande maniabilité des médicaments et surtout par la technique du sommeil discontinu introduite par les auteurs russes.

Si nous datons la troisième période de cette histoire en 1952 (mise au point de la chlorpromazine et de la réserpine), il est clair que ces découvertes n'ont pas jailli d'un seul coup. On peut, en réalité, faire sortir toute cette période de la mise au point de la prométhazine en 1946. C'est en cherchant dans la famille des phénothiazines des corps antihistaminiques que des chimistes remarquèrent que la plupart des corps utilisables de cette famille étaient doués de propriétés étendues : hypnotiques, antialgiques, antiparkinsoniennes, associées ou non aux propriétés antihistaminiques. La prométhazine fut rapidement utilisée par les neurologistes et les psychiatres, et, en 1948, GUIRAUD publiait les résultats intéressants de ce corps dans la manie aiguë. En 1950, les chimistes parisiens mirent à l'étude la chlorpromazine, qui allait se révéler plus remarquable que les précédentes phénothiazines par l'étendue de son action. Elle fut présentée aux premiers essais des cliniciens sous ce nom (potentialisateur 4560 RP). Son introduction dans la gamme des médicaments utilisés dans les cures de sommeil en facilitait la pratique (DESCHAMPS, 1952 ; BRISSET, 1952). Parallèlement, en anesthésiologie, LABORIT et HAGUENARD montraient les capacités hypothermisantes de la nouvelle drogue, le renforcement de l'anesthésie, sa capacité « antichoc » (« stabilisateur neuro-végétatif », LABORIT, 1952) et ils introduisaient avec la chlorpromazine la notion d'hibernation, d'hibernothérapie et de « déconnexion » centrale. Cependant, l'originalité du nouveau corps était, en partie,

masquée par ses usages en association. L'équipe du Professeur DELAY s'est, la première, attachée à préciser les ressources du produit en l'utilisant seul, en clinique humaine (1952). Le nom de neuroleptique fut proposé par DELAY pour caractériser les propriétés distinctes de celles des neuroplégiques ou ganglioplégiques, qui inhibent plus fortement les activités centrales et surtout périphériques (action prédominante sur les effecteurs).

Presque en même temps, les chimistes de Bâle mettaient au point l'alcaloïde du *Rauwolfia serpentina*, la Réserpine, dont la nature chimique et l'activité neurophysiologique sont absolument distinctes de celles de la chlorpromazine, mais dont les résultats thérapeutiques sont très voisins. L'étude psychiatrique de ces deux produits s'est poursuivie au cours des années 1952-1955 ; et tous deux demeurent comme les étalons auxquels les psychiatres se réfèrent pour apprécier les nouveaux corps que les laboratoires ne cessent de multiplier. La seule famille des phénothiazines a fait étudier plus de mille formules, dont plus de cinquante sont passées au stade des applications cliniques. La famille de la réserpine a donné lieu aussi à une étude extensive, avec de moins nombreux dérivés. La plupart de ces corps sont doués d'activités multiples, mais qui prédominent dans un ou quelques domaines : antihistaminiques, neuroplégique, etc. La nouveauté de certains effets a obligé les pharmacologistes à mettre au point des techniques originales d'études.

C'est en 1950 que BERGER, aux U.S.A., signala l'effet du procalmadiol ou méprobamate : une remarquable sédation des animaux en expérience fit appeler cette action « tranquillissante ». Le méprobamate fut le chef de file de toute une série de corps d'action plus ou moins semblable, agissant en clinique humaine surtout sur l'angoisse et non comme les neuroleptiques, sur les psychoses majeures. En réalité, cet effet « tranquillisant » se montra difficile à définir. L'étude de certains corps plus anciennement connus, comme la bénactyzine, préparée en Suisse dès 1936, fut reprise dans ce cadre (surtout au Danemark). De nombreux dérivés de plusieurs familles chimiques furent, dès lors, proposés aux cliniciens dans le même but.

En 1957, deux découvertes de première importance enrichissaient la thérapeutique : celle de l'Imipramine, à Bâle, et celle des

effets psychiatriques parallèles de certains inhibiteurs de la monoamine-oxydase en Amérique. La première est sortie de travaux anciens sur l'iminodibenzyle, repris grâce à la découverte des propriétés des phénothiazines, avec lesquelles le nouveau corps a des parentés structurales. Son histoire est racontée par HAFLIGER (1959). La seconde découverte est issue des remarques sur l'activité neurotrophe des isoniazides (DELAY, 1952) et surtout des iproniazides (CRANE, 1955 ; KLINE, 1955). Ces deux séries de corps, rapidement développées au cours des dernières années, ont remanié la thérapeutique des états dépressifs.

LA CLOMIPRAMINE
DANS LE TRAITEMENT
DES ETATS DEPRESSIFS

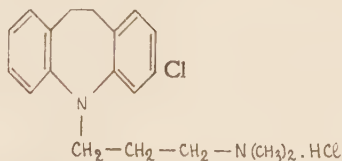
CHAPITRE I

A. — Propriétés physiques et chimiques

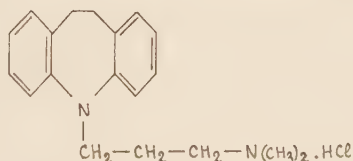
Le G 34 586 se présente sous forme de cristaux blancs qui se dissolvent aisément dans l'eau, modérément dans l'éthanol, et sont insolubles dans les solvants organiques apolaires, comme, par exemple, l'éther et le benzol.

Son poids moléculaire est de 351,3 ; son point de fusion se situe entre 191 et 194°C.

Le principe actif de la Clomipramine (G 34 586) est, comme pour l'Imipramine (Tofranil), un dérivé de la dihydrodibenzazépine et se distingue de cette dernière sur le plan structural par une substitution chlorée en position 3.



• CLOMIPRANINE : chlorhydrate de 3-chloro-5-(3-diméthylaminopropyl) 10,11-dihydro-5 H-dibenzo-(b,f) azépine.



• IMIPRAMINE : chlorhydrate de 5-(3-diméthylaminopropyl)-10,11-dihydro-5 H-dibenzo (b,f) azépine.

B. — Etude pharmacologique

L'étude pharmacologique de ce produit a montré un spectre d'effets tel qu'il est caractéristique d'autres antidépresseurs tricycliques cliniquement actifs.

En tenant compte de ses effets pharmacologiques qui définissent ce spectre, le G 34 586 doit être situé entre le 5-(3-diméthylaminopropyl)-10,11-dihydro-5 H-dibenzo (b,f) azépine (Imipramine) et le 5-(gamma-diméthylaminopropylidène)5 H-dibenzo (a,d)-1,4-cycloheptadiène (Amitryptiline).

C. — Présentation

La Clomipramine est présentée dans le commerce sous deux formes :

- des comprimés dosés à 25 mg de produit ;
- des ampoules dosées à 25 mg de produit. Ces ampoules peuvent être injectées par voie intra-musculaire ou en perfusion intra-veineuse dans une solution de chlorure de sodium à 9‰.

CHAPITRE II

NOTRE EXPERIMENTATION PERSONNELLE DE LA CLOMIPRAMINE

PREMIERE PARTIE

A. — Répartition des malades

Nos premiers essais de la Clomipramine dans les états dépressifs, commencés en novembre 1967 et consignés dans un premier rapport fin avril 1968, ont porté sur 50 malades hommes dont la répartition selon l'âge d'une part, selon la catégorie nosologique d'autre part, est figurée dans les deux tableaux ci-dessous :

1. SELON L'AGE :

— Moins de 20 ans	1
— De 20 à 29 ans	5
— De 30 à 39 ans	12
— De 40 à 49 ans	8
— De 50 à 59 ans	13
— De 60 à 69 ans	9
— 70 ans et plus	2
	50

2. SELON LE DIAGNOSTIC :

— Dépressions endogènes	8
— Dépressions psychogènes	23
— réactionnelles : 3	
— névrotiques : 20	
— Dépressions d'involution	7
— Dépressions atypiques	4
— Etats dépressifs au cours de psychoses délirantes .	5
— Etats dépressifs mal classés	3
	50

3. SELON LES TRAITEMENT ANTÉRIEUREMENT SUIVIS :

Parmi ces 50 malades :

- 13 n'avaient jamais été traités pour état dépressif ,
- 16 avaient eu des E.C. à une ou plusieurs reprises ,
- 19 avaient pris de l'Amitryptiline ,
- 12 avaient pris de l'Imipramine ,
- 23 avaient pris du Diazépam ,
- 10 avaient subi une cure de désintoxication alcoolique ,
- 5 une cure de Sakel ,
- 3 avaient été traités par IMAO.

Différentes autres thérapeutiques thymoanaleptiques ou tranquillisantes avaient été utilisées.

Nous devons signaler que les traitements ci-dessus n'avaient pas tous échoué et que, dans les cas où ils avaient été couronnés de succès, c'est à l'occasion de la rechute que nous avons instauré la thérapeutique par la Clomipramine.

B. — Mode d'utilisation de la Clomipramine

Nous nous sommes adressés aux deux formes de la Clomipramine :

1. LA FORME INJECTABLE :

Elle n'a été utilisée qu'en perfusion intra-veineuse à raison de 1, 2 ou 3 ampoules dans 250 cm³ de sérum salé isotonique, passée en 2 h 30 à 3 h, dans la matinée le plus souvent, chez 20 malades :

- 8 malades ont eu 3 P.I.V. de 2 ampoules ;
- 7 malades ont eu 10 P.I.V. de 2 ampoules ;
- 2 malades ont eu 3 P.I.V. de 3 ampoules ;
- 1 malade a eu 6 P.I.V. de 2 ampoules ;
- 1 malade a eu 7 P.I.V. de 2 ampoules ;
- 1 malade a eu 3 P.I.V. de 1 ampoule .

Nous avons relayé ces perfusions par la voie orale dans les 20 cas. Aux malades qui avaient des perfusions de 2 ampoules, nous avons donné 4 comprimés par jour ; aux malades qui avaient 3 ampoules, nous avons donné 6 comprimés par jour ; au malade qui avait une ampoule, nous avons donné 2 comprimés par jour.

2. FORME ORALE :

Dans 30 cas, nous avons utilisé la forme orale d'emblée. Les posologies du traitement d'attaque ont été le plus souvent de 3 ou 4 comprimés par jour. Les posologies maximum atteintes ont été de 9 comprimés par jour.

Dans les cas où le médicament était donné en 3 prises, la dernière prise n'a jamais été postérieure à 16 heures, en raison de quelques cas où le produit s'est montré générateur d'insomnie.

C. — Traitements associés

Nous n'avons rien associé dans la mesure du possible, mais dans presque tous les cas :

- la notion d'idées suicidaires ,
 - ou d'effets secondaires du produit ,
 - ou l'existence d'une psychose ,
 - ou un état physique précaire ,
 - ou même l'échec total ou relatif du produit ,
- nous ont conduit à juxtaposer différentes thérapeutiques avec la Clomipramine.

Nous nous sommes adressés à des thérapeutiques psychiatriques venant :

- appuyer l'action de la Clomipramine,

- ou corriger une anxiété exacerbée ,
- ou mordancer l'action du produit ,
- ou traiter la psychose ,
- ou corriger des effets secondaires psychiques.

Nous avons utilisé :

- divers tranquillisants et anxiolytiques dans 36 cas ,
- des hypnogènes dans 28 cas ,
- la fluphénazine dans 13 cas ,
- l'amitryptiline dans 5 cas ,
- la sismothérapie dans 3 cas.

Nous avons fait appel également à des :

- thérapeutiques générales vitaminiques ou neuronutritives dans 23 cas ,
- thérapeutiques correctrices des effets secondaires neurologiques ou digestifs dans 10 cas.

D. — Résultats

1. AU COURS DES PERFUSIONS :

Chez les 20 malades, nous avons noté :

- dans tous les cas, sinon une cédation totale des phénomènes dépressifs, du moins une modification thymique souhaitable ,
- dans 11 cas, une impression de détente ,
- dans 6 cas, une somnolence ,
- dans 3 cas, une impression de légèreté.

2. RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES :

+++ très bon, rémission
 ++ bon, moyen
 + faible
 0 nul

a) Résultats statistiques globaux :

+++	11 cas, soit 22 %	} 66 %
++	22 cas, soit 44 %	
+	13 cas, soit 26 %	} 34 %
0	4 cas, soit 8 %	

b) *Résultats statistiques par catégories nosologiques :*

TABLEAU I

		Nombre de cas	+++	++	+	0
D. endogènes		8	4	1	1	2
D. psychogènes	réaction- nelles	3	1	2		
	névrotiques	20	3	9	7	1
D. d'involution		7	2	3	2	
D. atypiques		4		2	2	
E.D. lors de psychoses délirantes		5	1	4		
E.D. mal classées		3		1	1	1
		50	11	22	13	4

c) *Résultats qualitatifs :*

— Rapidité d'action : dans la majeure partie des cas, l'amélioration, quand elle s'est fait sentir, s'est manifestée dès les premières perfusions, ou dès la première semaine. Nous n'avons pas poursuivi le traitement plus de trois semaines dans les dépressions psychogènes, une semaine dans les dépressions endogènes, si un résultat net n'était pas obtenu.

Nous avons noté, en début de traitement, la fréquence des oscillations de l'humeur qui se fixe enfin à un niveau stable.

— Nous étudierons, dans la deuxième partie de ce travail, la permanence de ces résultats.

E. — Effets secondaires

Nous n'avons noté aucun effet secondaire du produit dans 15 cas.

1. EFFETS SECONDAIRES LIÉS AU MODE D'ADMINISTRATION DU PRODUIT :

- Nous n'avons pas noté d'incident de perfusion particulier au produit. Il faut souligner le fait que le chlorure de sodium est un véhicule épargnant bien des difficultés veineuses.
- Dans 3 cas, nous avons noté une intolérance digestive qui a bien réagi au Métoclopramide.

2. EFFETS SECONDAIRES « GÉNÉRAUX » :

Nous avons noté :

- 15 cas d'hypotension orthostatique, transitoire et spontanément résolutive en quelques jours dans 11 cas ,
 - 10 cas de tremblement digital ,
 - 10 cas d'insomnie ,
- 9 cas de trouble de l'accommodation avec mydriase ,
- 4 cas de somnolence diurne ,
- 4 cas de sécheresse de la bouche ,
- 4 cas de vertiges ,
- 5 cas de rétention urinaire excrétoire ,
- 5 cas de constipation.
- Pas d'exanthème allergique.
- Un malade épileptique a présenté une crise malgré le traitement anticomitial qui l'équilibrait bien jusque-là.

3. EFFETS SECONDAIRES PSYCHIQUES :

Nous avons noté :

- dans 3 cas, un petit « énervement » sous perfusion ,
- dans 4 cas, une réaction agressive (ces malades avaient une structure caractérielle rigide),
- dans 2 cas, une petite réaction anxieuse, avec palpitations.
- Pas de réaction maniaque,
- ni délirante.
- Pas de bouffée confusionnelle.

DEUXIEME PARTIE

Il nous a semblé souhaitable d'envisager quel avait été le devenir de ces malades cinq mois après.

Parmi eux, 4 n'avaient aucunement bénéficié de l'avènement de la Clomipramine et les résultats obtenus avec d'autres thérapeutiques ayant été jusqu'alors satisfaisants, nous n'avons pas fait de nouvelle tentative.

L'évolution de l'état thymique des 46 malades chez qui la Clomipramine s'est montrée peu ou prou efficace est figurée dans les deux tableaux suivants qui représentent :

- l'évolution selon le diagnostic ;
- l'évolution selon la qualité du premier résultat.

TABLEAU II

		Nombre de cas où la Clomipramine a été maintenue	Malades dont nous sommes sans nouvelles	Résultats stables	Améliorations	Aggravations
D. endogènes		6	1	4		1
D. psychogènes	réaction- nelles	3	1			2
	névroti- ques	19	6	6	3	4
D. d'involution		7	2	3	1	1
D. atypiques		4	1		2	1
E.D. lors de psychoses délirantes		5	1	1	1	2
E.D. mal classés		2	1	1		
Total		46	13	15	7	11
% et approximation			28,25 28	32,6 33	15,21 15	23,9 24

TABLEAU III

Qualité des premiers résultats	Nombre de cas où la Clomipramine a été maintenue	Malades dont nous sommes sans nouvelles	Résultats stables	Améliorations	Aggravations
+	13	5	4	1	3
++	22	4	6	6	6
+++	11	4	5		2
Total	46	13	15	7	11

L'analyse de ces deux tableaux permet les constatations et les hypothèses suivantes : sur les 46 cas où un résultat avait été obtenu :

A. — 13 malades, soit environ 28 %, ont été perdus de vue :

1) Pour 4 d'entre eux, chez qui le résultat avait été très bon (1 mélancolique, 1 névrotique, 1 déprimé involutif et 1 délirant à l'humeur dépressive), on peut penser logiquement que la rémission s'est poursuivie, avec ou sans le traitement thymoanaleptique.

2) Parmi les 4 malades chez qui nous avons noté un résultat moyen :

— l'un, un déprimé névrotique, habitué à l'Hôpital de Clairefontaine, a vraisemblablement fait renouveler l'ordonnance par son médecin traitant. Si son état avait rechuté un peu, ou avait cessé de progresser, il serait revenu de lui-même. Ce cas peut donc être classé dans les très bons résultats ;

— dans une optique optimiste, on pourrait espérer que les 3 autres (2 déprimés névrotiques et 1 déprimé réactionnel) ont bénéficié d'un résultat stable.

Les antécédents éthyliques de ces 3 malades tendent à affaiblir ces espoirs et à faire supposer qu'à la Clomipramine a été associé, sinon substitué l'alcool.

3) Chez 5 malades, le résultat avait été faible. Tous avaient des antécédents éthyliques :

- chez l'un, déprimé névrotique, il n'y a pas eu vraisemblablement de rechute éthylique, mais la faible amélioration n'a pu persister longtemps en raison des effets secondaires dont ce malade accusait la Clomipramine ;
- les 4 autres (2 déprimés névrotiques, 1 malade présentant une dépression atypique et un autre présentant un état dépressif mal classé) ont peut-être cherché le remède dans la boisson.

B. — Chez 15 malades, soit environ 33 %, l'humeur est restée stable avec la poursuite du traitement.

1) Le résultat avait été très bon chez 5 d'entre eux :

a) Il s'agissait de 3 mélancoliques :

- l'un a été réadmis ici parce qu'ayant quelque peu négligé son traitement trois mois après sa sortie. Cette rechute a très bien et rapidement réagi à la Clomipramine ;
- l'un, suivi en consultation, a présenté quelques oscillations de l'humeur, dirigées vers la dépression. Une adaptation de la posologie a eu rapidement raison de ces ennuis ;
- le troisième, suivi en dispensaire d'hygiène mentale, a une thymie stable depuis neuf mois.

b) Le résultat avait également été très bon chez 2 déprimés névrotiques :

- l'un, sorti après permission, a grandement bénéficié de sa réinsertion pragmatique dans sa région d'origine dont il était auparavant éloigné ;
- l'autre a également repris le travail et son humeur se maintient à un très bon niveau.

2) Six malades avaient bénéficié d'un bon résultat.

a) Trois d'entre eux présentaient une dépression névrotique :

- l'une grave, schizo-névrotique, n'ayant pas permis la sortie de ce malade qui demeure apragmatique, mais chez qui la Clomipramine a restauré de façon durable la thymie ;

— les 2 autres sont suivis au Dispensaire d'Hygiène Mentale et leur humeur se maintient à un niveau satisfaisant.

b) Chez un malade présentant une dépression d'involution, l'humeur est restée stable, mais il est décédé après plusieurs épisodes de ramollissement cérébral.

c) Le résultat est stable également chez un délirant à humeur dépressive, suivi au dispensaire d'hygiène mentale,

d) et chez un épileptique, toujours hospitalisé ici et qui présentait un état dépressif mal classé.

3) Chez 4 malades, le résultat n'avait été que faible.

a) Pour l'un, qui présentait une dépression endogène, seule l'association d'amitryptiline avait permis cette amélioration. L'apparition, après environ deux mois de traitement, d'un petit « énervement », nous fit suspendre la Clomipramine.

Ensuite fut mise à jour une maladie de Paget. A la dépression endogène s'ajoutait alors une autre source d'asthénie.

La faible amélioration fut maintenue avec des sédatifs et des tranquillisants, l'amitryptiline ayant été également supprimée.

L'arrêt des deux thymoanaleptiques ne modifia guère l'humeur du malade, nous amenant à penser que l'accès mélancolique était terminé et que seules persistaient les manifestations pagétiques.

A l'occasion d'une permission, ce malade s'est suicidé.

b) Un autre présentait un état dépressif névrotique et, en faveur de la permanence des résultats, on peut noter que les habitudes éthyliques n'ont pas été reprises.

c) Chez 2 malades présentant un état dépressif d'involution, le résultat n'avait été que faible :

— l'un présentait un état vasculaire cérébral avec désorientation temporo-spatiale et note dépressive. Il était sorti, avec notre accord, sur demande de sa femme, et nous avons appris par le journal qu'il était décédé à son domicile ;

— l'autre, sorti chez son neveu, sur la demande de ce dernier, après un mois environ de séjour, nous écrit deux mois après pour demander à revenir ici. Notre agrément est resté sans suite.

C. — Chez 7 *malades*, soit environ 15 %, la poursuite du traitement s'est avérée salubre puisque l'humeur a progressé encore. Il s'agit de :

1) Trois déprimés névrotiques.

a) Pour l'un d'eux, la Clomipramine avait été instituée alors que l'état dépressif avait conduit le malade à un véritable suicide par refus d'aliments.

L'alimentation et la réhydratation furent entreprises par voie veineuse, puis rapidement *per os*.

Pendant des mois, ce malade s'est alimenté de semoules, de jus de fruits, avec une lenteur extrême, aidé par le personnel infirmier.

A l'heure actuelle, il mange seul, correctement, et son état physique n'inspire aucune inquiétude.

Il reste cependant hypochondriaque et a l'intention, dès sa sortie, de se précipiter chez un « grand » chirurgien qui acceptera de l'opérer (la lobotomie qu'il avait subie auparavant n'a pas suffi).

b) L'un, malade depuis 1959, en arrêt de travail depuis 1965, est suivi au Dispensaire d'Hygiène Mentale. La reprise du travail à mi-temps est actuellement envisagée.

c) Le troisième est suivi en consultation.

C'est à l'occasion d'une tentative de suicide qu'il avait été admis ici.

Il est en permission depuis plusieurs mois et l'humeur a continué son progrès. Il est souriant et s'intéresse à l'actualité.

Son âge et les conséquences organiques et psychiques de son intoxication éthylique passée ne permettent cependant pas d'envisager sa reprise du travail.

2) Chez un déprimé involutif, le résultat, de moyen, est devenu très bon, et ce malade vit seul, avec cependant des visites et l'aide fréquentes de ses enfants.

3) Les résultats premiers se sont encore améliorés également chez 2 malades présentant une dépression atypique :

a) L'un a bénéficié de deux permissions, la première quatre mois après son entrée, la deuxième plus récemment, quatre mois après, mais cette fois dans de très bonnes conditions.

Ce malade participe activement, très régulièrement, au ménage du pavillon où il est, et sa sortie est envisagée dans un avenir prochain.

b) Le deuxième a été hospitalisé dans un service de pneumologie quatre mois après son entrée pour tuberculose pulmonaire.

Nous l'avons revu depuis et, de presque catatonique qu'il était, il est devenu ouvert et joue aux cartes.

4) Les résultats ont progressé aussi chez un persécuté déprimé qui, sorti début février 1968, est revenu fin juillet, non délirant, mais déprimé.

Il a quitté l'hôpital environ un mois après, avec de la Clomipramine et de l'halopéridol.

D. — Chez 11 malades, soit environ 24 %, les résultats primitivement obtenus avec la Clomipramine se sont dégradés plus ou moins.

1) Chez un déprimé mélancolique, nous avons dû associer de l'amitryptiline pour revaloriser l'humeur. Le résultat moyen obtenu ne s'est pas maintenu sous Clomipramine seule et ce produit a été abandonné.

2) Deux malades présentaient une dépression réactionnelle :

a) L'un n'a pas été suivi, mais le journal nous a appris qu'il avait été arrêté pour grivèlerie. Il est vraisemblable que les habitudes éthyliques avaient été reprises.

b) L'autre, tout en poursuivant le traitement, s'est livré à des accès éthyliques épisodiques (qui existaient déjà auparavant) et à des coups envers son épouse.

3) Quatre malades présentaient une dépression névrotique :

a) L'un s'est remis à boire.

b) L'un nous a permis d'assister à l'accentuation d'habitudes éthyliques jusque-là relativement discrètes. Sa non-coopération ne nous a pas permis de le traiter.

c) L'un, chez qui le résultat avait été faible, revient trois semaines après sa sortie, accusant le traitement d'une asthénie intense et affichant un tremblement difficile à caractériser.

Nous reprenons un traitement à base de Clomipramine, de tranquillisants et d'un peu de propériciazine. L'amélioration thymique est objective mais niée, des effets secondaires sont volontairement exagérés, voire créés.

Dix jours après l'entrée, l'épouse revendicatrice de ce malade, qui lui semble très soumis, le fait sortir contre avis médical.

d) Le quatrième est toujours ici, après quelques vaines tentatives de sortie.

Une bonne amélioration a été observée il y a quelques mois, mais à la Clomipramine était associée de la fluphénazine.

L'état névrotique évolue.

La Clomipramine a été remplacée par l'Imipramine, auquel on a ensuite associé la sismothérapie.

A l'heure actuelle, ce malade est en début de cure de Sakel.

4) A l'occasion d'une dépression d'involution, le résultat initial avait été bon.

Ce malade revient ici de lui-même de temps en temps, souvent à l'occasion de soucis familiaux. L'humeur tend cependant à se déprimer plus, en raison du facteur sénile.

5) Pour un cas de dépression atypique, le malade est toujours ici, et sa thymie semble se dégrader malgré la poursuite du traitement ; le résultat premier était faible.

6) Les résultats ne se sont pas maintenus dans 2 cas de dépression accompagnant une psychose délirante.

a) L'un de ces malades, chez qui le résultat premier était bon, a vu la rechute d'un ulcère opéré quelques années auparavant, et la rechute de l'humeur.

Le chirurgien a noté avec un traitement atropinique une amélioration non seulement organique, mais aussi psychique.

Le malade vient donc, sur son conseil, chercher un certificat de reprise du travail, certificat que nous accordons, mais avec l'appréhension de l'avenir, l'humeur ne semblant pas satisfaisante.

b) L'autre, persécuté déprimé, est à la Clomipramine depuis bientôt onze mois.

Les idées délirantes ne sont pas encore critiquées et le bon résultat obtenu au départ semble vaciller.

Nous pouvons maintenant discerner les cas où il semble intéressant de poursuivre le traitement par la Clomipramine.

1. SELON LE DIAGNOSTIC :

Les résultats stables ou améliorés chez les malades dont nous avons des nouvelles sont au nombre de :

- 4 sur les 5 dépressions endogènes ,
- 9 sur les 13 dépressions névrotiques ,
- 4 sur les 5 dépressions d'involution ,
- 2 sur les 3 dépressions atypiques ,
- 2 sur les 4 états dépressifs accompagnant une psychose délirante.

La proportion est très favorable à la poursuite de cette thérapeutique thymoanaleptique, mais le nombre de malades est insuffisant pour permettre des conclusions solides.

Il n'en reste pas moins que les chiffres sont encourageants, surtout en ce qui concerne les dépressions endogènes, dont le rythme est peut-être ralenti, et les dépressions névrotiques, aux améliorations souvent fugaces.

2. SELON LA QUALITÉ DU RÉSULTAT INITIAL :

Les résultats stables ou améliorés chez des malades dont nous avons des nouvelles sont au nombre de :

- 5, dont 4 améliorés, sur les 8 résultats initiaux faibles ;
- 12 sur les 18 résultats initiaux bons ;
- 5 sur les 7 résultats initiaux très bons.

Les proportions, s'il est permis d'en évaluer sur des chiffres de cet ordre, montrent que la Clomipramine semble devoir être maintenue dans tous les cas où elle aboutit à un résultat premier favorable, même discret, quitte à suspendre cette thérapeutique devant des signes ultérieurs d'aggravation.

La proportion des résultats stables ou améliorés se situe, quelle que soit la qualité du résultat premier, aux alentours de 2 pour 3 cas.

TROISIEME PARTIE

La deuxième phase de notre expérimentation de la Clomipramine dans les états dépressifs a porté sur 38 malades.

A. — Matériel

Les deux tableaux suivants les classent respectivement :

- selon leur âge ;
- selon le diagnostic.

1. SELON L'AGE :

— Moins de 20 ans	0
— De 20 à 29 ans	8
— De 30 à 39 ans	8
— De 40 à 49 ans	6
— De 50 à 59 ans	10
— De 60 à 69 ans	6
— 70 ans et plus	0
	38

2. SELON LE DIAGNOSTIC :

— Dépressions endogènes	6
— Dépressions psychogènes	15
— réactionnelles : 2	
— névrotiques : 13	
— Dépressions d'involution	3
— Dépressions atypiques	5
— Etats dépressifs au cours de psychoses délirantes .	4
— Etats dépressifs chez d'anciens alcooliques	4
— Etats dépressifs mal classés	1
	38

3. TRAITEMENTS ANTÉRIEURS :

a) Dix de ces malades n'avaient jamais été traités pour état dépressif : Ils présentaient :

- l'un une dépression endogène (cycloïdie),

- 2 une dépression réactionnelle ,
- 3 une dépression névrotique ,
- 2 une dépression d'involution ,
- l'un un état dépressif accompagnant une psychose délirante ,
- l'un un état dépressif sur un fond d'alcoolisme ancien.

b) Quatre avaient suivi des traitements psychiatriques que nous n'avons pu préciser :

- 2 mélancoliques ,
- 1 déprimé névrotique ,
- 1 schizophrène.

c) Dix avaient été traités par E.C. à une ou plusieurs reprises :

- 3 mélancoliques ,
- 3 déprimés névrotiques ,
- 2 schizophrènes ,
- 2 déprimés sur un fond délirant.

d) Neuf avaient été traités par de l'amitryptiline :

- 3 mélancoliques ,
- 3 déprimés névrotiques ,
- 1 ancien alcoolique ,
- 2 schizophrènes.

e) Quatre déprimés névrotiques avaient pris de l'Imipramine, du Surmontil ou du Pertofran.

f) Un déprimé névrotique avait été traité par IMAO.

g) Douze avaient été traités par divers tranquillisants :

- 3 mélancoliques ,
- 6 déprimés névrotiques ,
- 1 schizophrène ,
- 1 déprimé sur un fond délirant ,
- 1 déprimé ancien alcoolique.

h) Huit avaient subi une cure de désintoxication alcoolique :

- 2 déprimés névrotiques ,
- 1 schizophrène ,
- 4 anciens alcooliques ,
- 1 déprimé au fond délirant.

- i) Trois avaient subi une cure de Sakel :
 - 1 mélancolique ,
 - 1 déprimé névrotique ,
 - 1 schizophrène.
- j) Huit avaient été traités par divers neuroleptiques :
 - 4 déprimés névrotiques ,
 - 3 schizophrènes ,
 - 1 déprimé au fond délirant.

B. — Mode d'utilisation de la Clomipramine

1. PERFUSIONS INTRA-VEINEUSES :

La voie veineuse a été utilisée d'emblée dans 21 cas :

- 4 dépressions endogènes ,
- 8 dépressions névrotiques ,
- 2 dépressions d'involution ,
- 3 dépressions atypiques ,
- 1 dépression accompagnant une psychose délirante ,
- 3 états dépressifs chez des anciens alcooliques.

Nous nous sommes basés, pour l'indication de cette voie, sur l'intensité des phénomènes dépressifs, en particulier l'anxiété.

- 15 malades ont reçus 10 perfusions de 2 ampoules :
 - 1 mélancolique ,
 - 8 déprimés névrotiques ;
 - 1 malade présentant une dépression d'involution ,
 - 3 schizophrènes ,
 - 1 déprimé au fond délirant ,
 - 1 déprimé au passé alcoolique ,
- 2 malades ont reçu 8 perfusions de 2 ampoules :
 - 2 anciens alcooliques ;
- 2 malades ont reçu 10 perfusions de 3 ampoules :
 - 1 mélancolique ,
 - 1 déprimé sur fond délirant.
- 1 mélancolique a reçu 2 perfusions de 2 ampoules puis, après quelques jours, 7 perfusions de 2 ampoules ;

- 1 mélancolique a reçu :
 - 3 perfusions de 2 ampoules ,
 - puis 3 perfusions de 3 ampoules ,
 - puis 3 perfusions de 4 ampoules.

Le vecteur était représenté par 250 cm³ de sérum salé isotonique, la perfusion passant le matin en deux à trois heures, sauf dans quelques cas où les malades, anxieux ou plutôt opposants à l'égard de ce traitement, qui leur semblait peut-être futile, accélèrent volontairement le débit de la perfusion.

Dans tous les cas, le passage au traitement oral, quand la Clomipramine n'a pas été abandonnée pour absence d'effet thérapeutique, s'est effectué avec la substitution de 2 comprimés à une ampoule.

2. FORME ORALE :

Dans 17 cas, c'est *per os* que le traitement a été institué. Ces malades présentaient :

- 2 une dépression endogène :
 - l'une, phase d'une cycloïdie ,
 - l'autre à son début, succédant immédiatement à une phase maniaque.

Ces 2 dépressions endogènes ne justifiaient pas le traitement parentéral.

- 2 une dépression réactionnelle :
 - l'une chez un jeune paraplégique post-traumatique ,
 - l'autre également chez un jeune invalide ,
- 5 une dépression névrotique ,
- l'un une dépression d'involution ,
- 2 une dépression atypique ,
- 3 un état dépressif accompagnant une psychose délirante ,
- l'un un état dépressif avec passé éthylique ,
- l'un un état dépressif mal classé.

Les doses ont été le plus souvent de 3 ou 4 comprimés par jour, parfois de 2, parfois de 9, en deux ou trois prises, la dernière prise n'étant jamais postérieure à 16 heures.

C. — Traitements associés

1. THERAPEUTIQUES GENERALES : vitaminiques, neuro-nutritives, anabolisantes, etc. :

Dans 15 cas :

- 3 dépressions endogènes .
- 2 dépressions réactionnelles .
- 2 dépressions névrotiques .
- 3 dépressions d'involution .
- 4 états dépressifs chez d'anciens alcooliques .
- 1 état dépressif mal classé.

2. CURE DE DÉSINTOXICATION ALCOOLIQUE :

Dans 4 cas :

- 2 dépressions névrotiques .
- 1 état dépressif chez un alcoolique ancien ,
- 1 état dépressif mal classé.

3. HYPNOGÈNES PROPREMENT DITS :

Dans 22 cas :

- 6 dépressions endogènes ,
- 2 dépressions réactionnelles .
- 7 dépressions névrotiques ,
- 2 dépressions d'involution ,
- 1 état dépressif atypique ,
- 3 psychoses délirantes .
- 1 alcoolique ancien.

4. NEUROLEPTIQUES (halopéridol, chlorpromazine, fluphénazine, thioridazine, lévomépromazine, benpéridol) :

Dans 19 cas :

- 3 dépressions endogènes avec oscillations hypomaniaques .
- 2 dépressions réactionnelles avec idées de préjudice .
- 3 dépressions névrotiques sévères ,

- 1 dépression d'involution avec idées de préjudice ,
- 5 dépressions atypiques ,
- 4 états dépressifs accompagnant une psychose délirante ,
- 1 état dépressif mal classé.

5. TRANQUILLISANTS (surtout Diazépam et Oxazépam) :

Dans 19 cas :

- 5 dépressions endogènes ,
- 2 dépressions réactionnelles ,
- 9 dépressions névrotiques ,
- 2 dépressions d'involution ,
- 1 dépression atypique.

6. AUTRES THYMOANALEPTIQUES :

Dans 4 cas :

- Méfexamide dans 3 cas de dépression névrotique.
- Amitryptiline dans 2 cas :
 - une dépression endogène ;
 - une dépression atypique.

Notons qu'à la Clomipramine a été associée, puis substituée ou substituée directement l'amitryptiline dans 5 cas :

- 2 dépressions endogènes pour absence d'amélioration ;
- 1 dépression névrotique pour réaction confusionnelle et délirante (l'Imipramine avait, nous l'avons appris ensuite, entraîné les mêmes effets secondaires quelques années auparavant) ;
- 2 états dépressifs chez d'anciens alcooliques : tous deux ont présenté et présentent encore un état confuso-onirique sans fièvre, état qui persiste malgré l'arrêt de la médication.

Une amélioration fut obtenue avec de fortes doses de vitamines B (thiamine en particulier), Centrophénoxine, 1035 MD (Sureptil), Hydergine.

7. SISMOTHÉRAPIE :

Dans 6 cas :

- 3 dépressions névrotiques ,

- 1 dépression atypique.
- 2 états dépressifs accompagnant une psychose délirante.

Dans ces 3 derniers cas, ce sont surtout les phénomènes délirants et non l'état dépressif qui étaient visés par cette thérapeutique.

S. THÉRAPEUTIQUES CORRECTRICES DES EFFETS SECONDAIRES.

D. — Résultats

1. RÉSULTATS IMMÉDIATS DES PERFUSIONS :

a) Les perfusions ont amené une amélioration très rapide (avant la cinquième) dans 17 cas :

- *Trois dépressions endogènes :*
- Pour l'un de ces malades, dès la première perfusion, l'anxiété disparaît, l'appétit au repas de midi revient, mais l'angoisse persiste l'après-midi.
Après 3 perfusions de 2 ampoules, l'humeur ne progresse plus ; on passe alors à 3 ampoules.
L'état rythmique est très bon pendant la perfusion, mais l'après-midi est encore assombri par la reprise de l'anxiété et des idées dépressives.
Après 3 perfusions de 3 ampoules, on passe à 4 ampoules.
Le résultat est alors très bon : le malade reprend de l'activité dans le cadre du pavillon.
Après 3 perfusions de 4 ampoules, on relave la voie veineuse par la voie orale (8 puis 9 comprimés par jour). Mais le niveau rythmique ne peut être ainsi maintenu et les progrès obtenus s'estompent vite.
- Pour le deuxième, la détente s'amorce dès la deuxième perfusion, l'anxiété disparaît à partir de la sixième et, après dix jours de traitement, nous passons à la forme orale qui, là encore, se montrera insuffisante, en dépit d'une posologie élevée, pour maintenir le résultat.

- Le troisième, arrivé ici dans un état dépressif mineur, reçoit une perfusion de 2 ampoules deux jours de suite. Nous assistons alors à l'éclosion d'une hypomanie que nous jugulons avec du Benpéridol, sans toutefois abandonner la thérapeutique par la Clomipramine (4 comprimés *pro die*).

Dix jours après, une rechute dépressive nous fait reprendre les perfusions. L'amélioration est rapide et, après la septième, nous revenons à la forme orale.

Ce malade tend à « glisser » vers l'hypomanie et il faut du Benpéridol pour lui garder une thymie d'un niveau convenable. La dernière perfusion date d'environ une semaine et nous souhaitons ne pas assister à une nouvelle phase dépressive.

- *Six dépressions névrotiques :*

- Le premier de ces malades, détendu dès la deuxième perfusion, voit son anxiété réapparaître le troisième jour, et ce résultat fugace n'aura pas de lendemain.

Ce malade, très ancré dans la névrose, est resté ici environ huit mois et ses tendances revendicatrices nous ont particulièrement gênés pour juger des résultats des quantités de thérapeutiques auxquelles nous l'avons soumis.

- L'un se sent moins anxieux dès la première perfusion (l'anxiété était telle à l'entrée que nous pouvions craindre un suicide).

Lors de la deuxième, il est souriant.

Les troisième et quatrième jours, la détente se prolonge l'après-midi.

Après la sixième, l'état thymique est très satisfaisant, et nous passons à la forme orale.

Ce résultat est plus ou moins maintenu depuis plusieurs mois, mais la survenue épisodique d'angoisses porte une ombre au tableau.

- L'un présente à son entrée un état dépressif grave avec sanglots et idées de suicide.

L'anxiété s'amoindrit dès les premières perfusions et les progrès se poursuivent si bien qu'à partir de la septième perfusion, on observe une détente franche avec somnolence.

— Le quatrième se sent détendu dès la deuxième perfusion. À partir de la quatrième, il somnole.

— Le cinquième est somnolent dès la première perfusion et jusqu'à la cinquième.

Les 5 perfusions suivantes imprimeront à sa thymie une discrète note euphorique qui cèdera au passage à la forme orale.

— Le sixième revient déprimé trois jours après sa sortie qui lui avait été accordée avec une ordonnance prescrivant de la Clomipramine.

Nous entreprenons une série de 10 perfusions de 3 ampoules qui toutes amènent la somnolence.

Les après-midi se passent bien.

Après cette série, nous découvrons un état confuso-onirique qui nous fait abandonner la Clomipramine.

• *Deux dépressions d'involution :*

— Pour l'un de ces malades, le sourire réapparaît après la deuxième perfusion ; l'alimentation reprend après la troisième.

— Pour l'autre, la première perfusion s'accompagne à son début d'un petit état d'agitation avec note agressive ; fait suite une somnolence que nous observerons au cours des neuf autres perfusions.

• *Trois dépressions atypiques :*

— L'un de ces malades, détendu dès la deuxième perfusion, somnole à partir de la troisième.

Après la quatrième perfusion, il prend des contacts avec d'autres jeunes et va se promener l'après-midi.

Mais malgré la poursuite du traitement *per os* associé à de l'halopéridol, ce malade reste profondément apathique.

— L'autre vomit environ une demi-heure après le début de la première perfusion. Notons que ce malade est un « vomisseur » qui présente ce type de réaction régressive à de nombreuses autres thérapeutiques « spectaculaires ».

La détente est cependant amorcée dès la deuxième perfusion. La cinquième amène de la somnolence.

De la sixième à la dixième, il se sent à l'aise, décontracté mais, comme pour le cas précédent, les progrès ne se poursuivront pas avec le traitement oral, et ce malade est également demeuré apathique.

- Le troisième somnole dès la deuxième perfusion. Il pense que, dans quelques jours, il sera guéri.

La maladie était d'évolution ancienne (1926), à peu près stabilisée.

L'amélioration thymique s'est maintenue avec le traitement oral et la sortie a été accordée après deux mois de séjour.

- *Trois états dépressifs* chez d'anciens alcooliques :

- L'un de ces malades, délirant, agressif, avait accéléré le débit des deux premières perfusions.

Lors de la troisième, il somnole, mais reste anorexique sur un mode d'opposition.

A partir de la sixième, l'alimentation reprend progressivement et, à la huitième, une bonne détente est obtenue.

Sitôt ce résultat acquis, ce malade, bacillaire, a été transféré dans un service de pneumologie.

Le traitement psychiatrique proprement dit est représenté par la Clomipramine et un peu de Diazépam.

Les idées délirantes sont bien critiquées et l'humeur est très satisfaisante.

- L'autre, désintoxiqué ici au cours de l'hiver 1965-1966, en était à son cinquième séjour pour manifestations dépressives avec plaintes hypochondriaques.

Les 10 perfusions s'accompagneront de somnolence.

La sortie a été accordée après cinq semaines de séjour, avec une ordonnance comprenant 4 comprimés de Clomipramine, 10 mg de Diazépam et 1 comprimé de barbiturique, ordonnance qui a été renouvelée depuis.

- Le troisième, désintoxiqué ici en mars 1967 (c'était sa quatrième cure), revient en juillet 1968 pour état dépressif avec asthénie, anorexie, insomnie.

Après 10 perfusions de 2 ampoules de Clomipramine, au cours desquelles il a somnolé, l'humeur a bien progressé et nous passons à la forme orale.

Un mois après, apparaît un état confuso-onirique pour lequel la suspension de la Clomipramine s'avère inefficace.

Depuis bientôt un mois, ce malade a reçu de très fortes doses de Centrophénoxine, vitamines, etc., et c'est seulement depuis une semaine que la récupération est manifeste.

b) Dans 3 cas, c'est seulement à partir de la cinquième perfusion ou après que l'amélioration s'est fait sentir.

- *Un déprimé mélancolique :*

— Arrivé dans un état de dénutrition intense par refus d'aliments, dès la première perfusion de 3 ampoules, retrouve un appétit correct au repas de midi. De même que le petit déjeuner, le repas du soir sera refusé.

Malgré la poursuite du traitement, le refus d'aliments redevient total et nous devons passer à l'alimentation endo-veineuse.

A partir de la cinquième perfusion de Clomipramine, l'alimentation *per os* reprend progressivement, de même la conversation. Le sourire réapparaît à partir de la sixième.

Ce malade se lèvera à partir de la dixième perfusion.

Transféré dans un C.H.U. pour traitement d'un panhypopituitarisme quelques semaines après l'obtention de cette rémission, il y décèdera subitement sans que la cause de cet accident puisse être éclaircie.

- *Un déprimé névrotique :*

— Il en est à son quatrième séjour ici, et les résultats obtenus jusqu'alors n'ont été que transitoires.

Les quatre premières perfusions de Clomipramine ne réduisent pas son anxiété.

Au cours des deux suivantes, il somnole.

Lors de la septième, il se sent détendu.

A la neuvième, il récupère le sourire.

Ce malade est maintenant sorti avec une ordonnance comprenant essentiellement Clomipramine, Méfexamide et Oxazépam.

- *Chez un délirant déprimé :*

— De niveau médiocre, suggestible, nous avons observé des vomissements à la fin de la première perfusion, des sueurs abondantes à la fin des quatrième et sixième.

Nous n'avons pas noté de somnolence, mais la réapparition du sourire à partir de la septième perfusion.

Ce malade, sorti après environ un mois de traitement, est revenu deux mois après, sans raison apparente.

Le même traitement qui était prescrit sur son ordonnance de sortie a été repris et ce malade nous a demandé sa sortie dix jours après.

c) Le résultat des perfusions a été nul dans un cas.

Il s'agit d'un dépressif névrotique hypochondriaque qui demandait une intervention sur la prostate en raison de prétendues difficultés urinaires.

Ces « difficultés » n'ont même pas été accrues par la Clomipramine. L'échec a été total et seule la Propéricyazine est venue à bout de cette fameuse « prostate ».

L'action de cette drogue s'épuisera ultérieurement et la sismothérapie restera notre recours.

2. RÉSULTATS DU TRAITEMENT ORAL :

Les résultats obtenus par le traitement oral n'ont pas été marqués par la même précocité et la même évidence. Encore faut-il signaler que cette voie s'adressait à des phénomènes dépressifs moins intenses.

Ont été ainsi traités :

- *Deux déprimés endogènes :*

— Entré en état d'excitation maniaque qui cèdera rapidement à un traitement neuroleptique, ce malade présente ensuite l'autre expression de la psychose périodique.

La dose de neuroleptique est alors réduite et la Clomipramine instituée *per os* (4 comprimés par jour).

Le résultat étant nul après trois semaines, nous ajoutons de l'Amitryptiline qui amènera la rémission.

- Cycloïde entrée dans un état mixte, ce malade sortira environ six semaines après, le niveau thymique étant convenable, avec une ordonnance à base de Clomipramine et d'halopéridol.

- *Deux dépressions réactionnelles :*

- L'un de ces malades, âgé de trente-deux ans, paraplégique post-traumatique depuis deux années, refuse toute alimentation et tout soin, pleure.

La Clomipramine est instituée à la posologie de 2 comprimés par jour. Nous lui associons de la Propérvazine en raison d'idées de préjudice.

Ce malade recouvre progressivement l'appétit et s'alimente normalement après deux semaines de traitement.

L'humeur est depuis de longs mois maintenue à un niveau correct malgré les importantes lésions de décubitus.

- L'autre, âgé de trente-sept ans, avait subi à vingt-trois ans une désarticulation scapulo-humérale droite pour fibro-ostéochondrome sans malignité à l'histologie.

Il présentait à son entrée un état dépressif sévère avec prostration, refus d'aliments, gémissements, et une paraplégie sans signes neurologiques objectifs, mais avec escarres talonnières importantes.

L'état veineux ne nous a pas permis de pratiquer des perfusions.

Sous l'influence du traitement par la Clomipramine (6 comprimés par jour), l'alimentation a repris progressivement et était correcte après deux ou trois semaines.

La marche a pu être reprise un mois après, mais restait difficile.

Adressé au C.H.R. de Nancy, l'hypothèse d'un processus cérébral expansif fut écartée.

Mais le malade, renvoyé ici, n'y revint pas.

- *Cinq dépressions névrotiques :*

- L'un de ces malades, de structure névrotique, est déprimé à la suite d'une rupture de fiançailles. Un épisode semblable l'avait conduit quelques mois auparavant à une tentative de suicide effectuée sur un mode d'appel.

Le traitement institué comprend la Clomipramine (3 comprimés par jour), de l'Oxazépam et un hypnogène.

Deux mois après, les résultats semblent favorables, mais le malade fait une fugue de trois jours. Au retour, il est à nouveau déprimé, victime d'une nouvelle rupture de « fiançailles ». Le traitement est repris avec en association une série de sept électro-chocs.

Les progrès sont rapides et une permission est accordée quatre mois après la première hospitalisation.

A son retour, le malade a supprimé tous les médicaments, sauf... le Pressyl.

Sur sa demande, la sortie lui est accordée avec l'ordonnance suivante : Clomipramine : 2 comprimés par jour, Thioridazine : 100 mg par jour, et le conseil de la suivre.

Nous sommes sans nouvelles de ce malade depuis six mois.

- L'un, transplanté mal adapté, présente un état dépressif à rechutes avec manifestations hypochondriaques centrées essentiellement sur la sphère digestive.

A son entrée, il suit depuis quelque temps, sans résultat, un traitement à base d'IMAO et de Lévomépromazine. Nous ne maintenons que cette dernière médication et, trois semaines après lui, associons de la Clomipramine (4 comprimés par jour). La diminution de posologie du neuroleptique nous permet d'assister à un net progrès, avec disparition des troubles fonctionnels digestifs et la sortie est accordée après un séjour d'environ un mois et demi, avec une ordonnance à base de Clomipramine et d'un hypnogène.

- Le troisième est un éthylique toxicomane de niveau intellectuel supérieur.

Plusieurs séjours en clinique psychiatrique ont abouti à des échecs.

Le milieu familial est perturbé.

En plus de tranquillisants et neuroleptiques à fortes doses, nous instituons la Clomipramine devant une discrète note dépressive.

Les quelques courtes permissions que nous avons accordées verront toutes l'absorption de boissons alcoolisées.

- Le quatrième présente, sur un fond névrotique, un éthylisme ancien malgré le jeune âge, éthylisme majoré depuis la transplantation depuis l'île de la Réunion.

A la cure de désintoxication, nous associons de la Clomipramine à la posologie de 4 comprimés par jour.

Ce malade, qui s'isolait en début de séjour, allait se promener seul, peu à peu se liera avec d'autres malades ; mais persistera une nuance dépressive qui verra son issue le jour du départ pour la Réunion (à la suite de nombreuses et fastidieuses démarches du service social).

- Le cinquième présentera un état dépressif névrotique avec asthénie, accès éthyliques de compensation.

Traité par la Clomipramine (2 comprimés par jour), associée essentiellement à de la Méfexamide et du Diazépam, il se détend rapidement et participe aux travaux du ménage.

Après environ trois mois, toutes les thérapeutiques sont progressivement abandonnées ; ce malade est maintenant élève-infirmier ici, bénéficiant ainsi d'un encadrement favorable.

- *Une dépression d'involution :*

- Ce malade, après un mois de traitement par la Clomipramine (4 comprimés par jour), Oxazépam et thérapeutiques générales, se sent moins diminué ; il est moins tendu, ne se soucie plus des préoccupations professionnelles qui étaient génératrices d'insomnie.

- *Deux dépressions atypiques :*

- Le premier de ces malades, paranoïde, âgé de vingt et un ans, a passé ici un séjour de dix mois au cours duquel il a été traité par des neuroleptiques, deux séries d'électro-chocs, 85 comas insuliniques.

Considérablement amélioré à sa sortie, il était cependant resté très apragmatique.

C'est lors d'une consultation après sa sortie que nous avons institué la Clomipramine à la dose de 2 comprimés par jour.

Lors des consultations suivantes, nous l'avons vu détendu, souriant. A l'heure actuelle, il sort beaucoup, cherche la compagnie et projette d'étudier la comptabilité par correspondance.

Il est, bien sûr, toujours sous neuroleptiques, mais jamais depuis sa sortie nous n'avons observé une telle amélioration de son comportement.

- L'autre, âgé de trente-six ans, de structure schizoïde, a subi en 1967 une cure de désintoxication ici. Quatre mois après, il nous revient, sans avoir repris le travail, restant au lit des journées entières depuis deux mois, avec idées de persécution mal systématisées, hallucinations, discordance, apragmatisme.

Au traitement neuroleptique, nous associons de la Clomipramine (3 comprimés par jour).

Aucune amélioration n'étant obtenue après trois mois, nous avons abandonné cette thérapeutique.

- *Trois états dépressifs* accompagnant des psychoses délirantes :

- L'un, âgé de vingt-quatre ans, sa troisième bouffée délirante ayant cédé aux neuroleptiques et à la sismothérapie, présente un état dépressif alors que rien ne persiste de l'épisode précédent.

Un traitement par la Clomipramine sera alors institué (4 comprimés par jour) et redonnera le tonus physique et psychique. A la suite d'une crise d'épilepsie sans antécédent semblable ou traumatique, nous réduirons la posologie à deux comprimés par jour et du gardénal sera associé.

- Le deuxième, âgé de vingt-sept ans, est admis à la suite d'une tentative de suicide médicamenteux au cours d'une psychose délirante avec syphiliphobie.

Le traitement initial comprend des neuroleptiques, la sismothérapie et de la Clomipramine (2 comprimés par jour).

Les idées délirantes s'estompent difficilement, mais leur répercussion asthénique physique et psychique s'allège notablement. Ce malade est maintenant suivi en consultation. La Fluphénazine, puis la Clomipramine seront supprimées et le bon résultat est maintenu avec un peu de Thioridazine.

- Le troisième est admis ici en placement d'office pour tentative de suicide, menaces vers son épouse, en rapport avec une psychose délirante.

Au traitement neuroleptique, nous associons de la Clomipramine à la dose de 4 comprimés par jour et de l'Oxazépam.

Les idées dépressives disparaîtront rapidement, alors que le délire est encore actif.

- *Un état dépressif chez un alcoolique ancien :*

- Ce malade a subi une cure de désintoxication en 1960, mais son épouse, qui avait quitté le domicile, n'est pas revenue. Les habitudes éthyliques ont repris et, quelques jours après l'entrée, outre des signes d'imprégnation massive, on note une nuance dépressive.

À son traitement est alors associée la Clomipramine (2 comprimés par jour).

Une hypotension brutale nous conduit, environ dix jours après, à remplacer cette médication par l'Amitriptyline. Cette thérapeutique sera à son tour abandonnée devant l'installation d'un état confuso-onirique qui ne cèdera à aucune thérapeutique et verra l'exitus du malade.

- *Un état dépressif mal classé :*

- Cet alcoolique en est à sa deuxième cure, mais rien ne permet de croire à une atteinte physique ou psychique marquée. Son habitus est dépressif. Aucun trait névrotique n'est retrouvé à l'analyse de sa personnalité.

Le traitement par la Clomipramine (2 comprimés par jour) nous permettra d'observer une très discrète amélioration.

C'est donc dans 20 cas sur 21 que les perfusions ont procuré une amélioration.

Les observations prises au cours de ce traitement ont permis de noter :

- *Une impression subjective de détente dans :*

- 6 cas lors de la première perfusion : deux dépressions endogènes ; trois dépressions névrotiques ; un état dépressif chez un alcoolique ancien ;
- 5 cas lors de la deuxième : une dépression endogène ; une dépression névrotique ; trois dépressions atypiques ;
- 1 cas lors de la quatrième : une mélancolie ;
- 1 cas lors de la sixième : une dépression névrotique.

- *Le sourire est réapparu :*

- Dans 2 cas lors de la première perfusion : une dépression endogène ; une dépression névrotique.
- Dans 2 cas lors de la deuxième : une dépression névrotique ; une dépression d'involution.
- Dans 1 cas de dépression endogène lors de la quatrième.
- Dans 1 cas de dépression névrotique lors de la cinquième.
- Dans deux cas de dépression endogène lors de la sixième.
- Dans 1 cas d'état dépressif accompagnant une psychose délirante lors de la septième.
- Dans 1 cas de dépression névrotique lors de la huitième.

- *Un somnolence en cours de perfusion a été notée :*

- Dans 3 cas de la première à la dixième perfusion : une dépression névrotique ; deux états dépressifs chez des alcooliques anciens (ces malades ont présenté ultérieurement un état confuso-onirique).
- Dans 1 cas de dépression d'involution de la deuxième à la dixième.
- Dans 8 autres cas, la Clomipramine a induit ou favorisé une somnolence après un nombre de perfusions n'excédant pas sept.

- *La reprise de l'appétit, quand il y avait anorexie, s'est manifestée :*

- Dès la première perfusion, dans un cas.
- Et, le plus souvent, entre la sixième et la huitième perfusion.

• Les idées dépressives n'ont disparu avant la sixième perfusion que dans le cas de ce malade qui est passé à l'hypomanie après deux perfusions.

Mais ces résultats acquis à l'aide de la voie veineuse n'ont pas toujours été suffisamment solides pour persister avec le traitement oral.

C'est le cas de deux dépressions endogènes.

De même, deux déprimés névrotiques chez qui l'état thymique était satisfaisant à la dernière perfusion n'ont pas conservé cette constance de l'humeur à laquelle nous aspirions.

Par ailleurs, un névrotique, revendicateur, détendu à la première perfusion, n'a reconnu aucun effet aux neuf suivantes.

Les effets de la Clomipramine dans les 38 cas d'états dépressifs ainsi envisagés dans la troisième partie de cette thèse peuvent être exprimés ainsi :

+++	11, soit	28,90 %	}	65,74 %
++	14, »	36,84 %		
+	6, »	15,78 %	}	34,20 %
0	7, »	18,42 %		

Le tableau ci-après représente les résultats en fonction des catégories nosologiques.

TABLEAU IV

		Nombre de cas	+++	++	+	0
D. endogènes		6	4			2
D. psychogènes	réactionnelles	2	1	1		
	névrotiques	13	4	5	1	3
D. d'involution		3		2	1	
D. atypiques		5	1	1	2	1
E.D. lors de psychoses délirantes		4		4		
E.D. avec passé éthylique		4	1	1	1	1
E.D. mal classés		1			1	
		38	11	14	6	7

E. — Effets secondaires

Dans 11 cas, aucun effet secondaire n'a été observé.

Nous avons noté :

1. EFFETS SECONDAIRES MINEURS :

Des effets secondaires « mineurs », transitoires ou levés, au moins partiellement, par des thérapeutiques correctrices :

- tremblements ,
 - troubles de l'accommodation ,
 - sécheresse de la bouche ,
 - rétention urinaire ,
 - somnolence (en dehors des perfusions),
 - sudation abondante ,
 - modifications légères du rythme cardiaque ,
 - diminution des chiffres tensionnels ,
 - constipation ,
 - vertiges ,
 - prise de poids ;
- dans 27 cas.

2. EFFETS SECONDAIRES « MAJEURS » :

Ils sont apparus dans 4 cas :

- Un jeune malade sans antécédent comitial ou traumatique a présenté une crise épileptique typique.
La thérapeutique par la Clomipramine a cependant été poursuivie sans autre accès avec l'adjonction de Gardénal (100 mg par jour).
- Trois malades ont présenté un état confuso-onirique :
 - L'un était un déprimé névrotique aux antécédents semblables sous Imipramine.
Notons que ce malade était traité par la Clomipramine *per os* depuis deux mois et que c'est à l'occasion de la reprise du traitement par voie veineuse que les troubles sont apparus.

- L'un, ancien alcoolique chronique, ne buvait plus depuis sa quatrième cure quelques mois auparavant.

A son admission, il se plaint d'asthénie physique et psychique, se sent diminué.

Après 10 perfusions de 2 ampoules de Clomipramine, nous passons à 4 comprimés par jour.

L'humeur se restaure rapidement, mais environ deux mois après l'institution de cette thérapeutique, apparaît un état confusionnel sur lequel, après arrêt du traitement, se greffe bientôt un onirisme avec rechute dépressive.

Ce n'est qu'avec de très fortes doses de Centrophénoxine, de Thiamine, d'Hydergine, etc., que nous parviendrons à la récupération d'une conscience claire, ceci après des semaines de traitement.

- L'autre, vieil alcoolique, ne s'étant jamais défait de ses habitudes en dépit de nos traitements et conseils, présente à son entrée un tableau d'intoxication massive sur lequel se dessine, quelques jours après l'entrée, une note dépressive. Quelques jours après l'institution de la Clomipramine, survient une hypotension brusque qui nous conduit à suspendre cette médication et à la remplacer par de l'Amitryptiline.

L'apparition d'un état confuso-onirique nous fait ensuite interrompre toute thérapeutique proprement psychotrope, au profit de la Centrophénoxine, de Thiamine, Arginine, etc. Nous n'avons pu sauver ce malade qui est décédé dans un tableau de coma hépatique.

A propos de ces effets secondaires « majeurs », signalons que les malades qui en ont souffert ne sont pas restés à l'abri des effets secondaires mineurs.

F. — Conclusions

1. DANS CETTE EXPÉRIMENTATION PORTANT SUR 38 MALADES :

- Dans environ 29 % des cas (28,90 %), le résultat a été très bon, permettant au malade de reprendre une vie familiale, sociale

et professionnelle auparavant bien perturbée, puisque l'hospitalisation, sans toutefois être une urgence, avait été jugée nécessaire.

- Les bons résultats représentent environ 37 % des cas (36,84 %). Un progrès net a été obtenu, mais on ne peut parler encore de rémission.
- Un résultat faible ou nul a été noté dans environ 34 % des cas (34,20 %).

2. RÉSULTATS SELON LA CATÉGORIE NOSOLOGIQUE :

- Les dépressions endogènes ont réagi :
 - ~ très bien dans 4 cas.
 - ~ La Clomipramine a été un échec dans 2 cas.Il ne peut être question d'établir un pourcentage sur un si faible nombre, mais les chiffres sont très encourageants.
- Les deux dépressions réactionnelles ont aussi évolué favorablement.
- Les 13 dépressions névrotiques ont abouti à :
 - ~ 9 très bons et bons résultats,
 - ~ 1 résultat faible,
 - ~ 3 échecs.
- Les 3 cas de dépressions d'involution et les 4 cas d'état dépressif accompagnant une psychose délirante n'ont régressé que moyennement.
- Les résultats obtenus lors des 5 cas de dépression atypique et des 4 cas d'état dépressif chez des alcooliques sont à peu près également répartis dans les quatre degrés qualitatifs que nous avons posés.

QUATRIEME PARTIE

La quatrième partie de cette thèse est la réunion des 88 cas d'états dépressifs pour lesquels nous nous sommes adressés à la Clomipramine.

Nous considérerons les résultats obtenus avec les malades du premier groupe en faisant abstraction de leur évolution ultérieure et les résultats obtenus avec les malades du deuxième groupe au moment où nous les avons notés.

Une catégorie supplémentaire, les états dépressifs chez les alcooliques en l'occurrence, étant intervenue dans la classification des malades du deuxième groupe, les 4 cas de cette catégorie seront exclus.

Restent alors 84 malades dont la répartition selon leur âge et selon l'affection dont ils sont atteints est figurée dans les deux tableaux ci-dessous :

— Moins de 20 ans	1
— De 20 à 29 ans	13
— De 30 à 39 ans	20
— De 40 à 49 ans	13
— De 50 à 59 ans	21
— De 60 à 69 ans	14
— 70 ans et plus	2
	84
— Dépressions endogènes	14
— Dépressions psychogènes	38
— dépressions réactionnelles : 5	
— dépressions névrotiques : 33	
— Dépressions d'involution	10
— Dépressions atypiques	9
— Etats dépressifs accompagnant des psychoses déli- rantes	9
— Etats dépressifs mal classés	4
	84

1. RÉSULTATS GLOBAUX :

+++	21,	soit	25 %	}	66,66 %
++	35,	»	41,66 %		
+	18,	»	21,43 %	}	33,33 %
0	10,	»	11,90 %		

2. RÉSULTATS PAR CATÉGORIES NOSOLOGIQUES :

TABLEAU V

		Nombre de cas	+++	++	+	0
D. endogènes		14	8	1	1	4
D. psychogènes	réaction- nelles	5	2	3		
	névrotiques	33	7	14	8	4
D. d'involution		10	2	5	3	
D. atypiques		9	1	3	4	1
E.D. lors de psychoses délirantes		9	1	8		
E.D. mal classés		4		1	2	1
		84	21	35	18	10

— Dépressions endogènes :	+++	57,14 %
	++	7,14 %
	+	7,14 %
	0	28,57 %
— Dépressions psychogènes :	+++	23,68 %
	++	44,73 %
	+	21,05 %
— Dépressions d'involution :	+++	20 %
	++	50 %
	+	30 %
— Dépressions atypiques :	+++	11,11 %
	++	33,33 %
	+	44,44 %
	0	11,11 %
— Etats dépressifs accompagnant des psy- choses délirantes :	+++	11,11 %
	++	88,88 %

L'examen des tableaux précédents permet les constatations suivantes :

A. — De l'ensemble des états dépressifs, environ deux tiers réagissent très bien ou bien à la Clomipramine.

Les améliorations sont :

- très bonnes dans 25 % des cas,
- bonnes dans 41 % des cas.

Ces résultats sont particulièrement intéressants et placent la Clomipramine dans les premiers rangs des thymoanaleptiques.

La supériorité de la Clomipramine sur l'Imipramine réside dans l'absence de danger suicidaire des premiers jours de traitement et la quiétude qui nous est alors permise.

En effet, jamais au cours de cette expérimentation, nous n'avons observé ni même eu à soupçonner de raptus anxieux.

Une restriction est cependant à faire, quant aux résultats, en ce qui concerne les traitements que nous avons associés et qui, dans certains cas, ont, sinon éclipsé, du moins appuyé sérieusement l'action de la Clomipramine. Il faut citer les 9 cas où nous avons dû faire appel à l'Amitryptiline et les 9 cas où nous avons eu recours à la sismothérapie.

Par contre, en faveur cette fois de la Clomipramine, plaident les 2 cas de dépressions endogènes où les perfusions ont amené une rémission qui n'a pas résisté au passage au traitement oral. Peut-être la poursuite du traitement oral à doses augmentées aurait-elle porté de 8 à 10 le nombre de très bons résultats dans les dépressions endogènes.

B. — L'étude des résultats par catégories nosologiques laisse penser que :

1. Dans les DÉPRESSIONS ENDOGÈNES, l'action du produit serait soumise à la loi du « tout ou rien », avec un très bon résultat dans plus de la moitié des cas.

Nous admettrons en effet, en ce qui concerne la mélancolie, que les traitements thymoanaleptiques, chimiques ou électriques,

n'ont pas en général un effet « moyen » : il y a ou il n'y a pas amélioration.

Nous pouvons comparer l'action des perfusions de Clomipramine et celle de la sismothérapie dans les dépressions endogènes.

Dans un article de DENIKER paru dans la *Revue du Praticien* du 1^{er} octobre 1963, cet auteur reconnaît à la chimiothérapie une place de choix dans le traitement des dépressions, mais il réserve la priorité aux électro-chocs « dans les cas urgents des mélancolies anxieuses ou stuporeuses où la douleur morale est à son maximum et le risque de suicide instant ».

Sur les 14 cas de mélancolie que nous avons soumis à la Clomipramine, 8 répondaient à peu près à cette définition et auraient été traités par électro-chocs si le produit n'avait existé.

Quatre de ces malades ont réagi comme, et peut-être plus rapidement, notre expérience de la sismothérapie nous permet de penser qu'ils auraient réagi aux électro-chocs. Le résultat après la série de perfusions était très bon, mais dans 2 cas ne s'est pas maintenu avec le traitement oral :

- L'un a vu son humeur demeurer à un niveau très bas, et la rémission ne fut obtenue que par la sismothérapie.
- L'un est resté très asthénique et, après un mois de traitement par la Clomipramine, nous sommes passés aux électro-chocs.
- Les deux autres n'ont marqué de progrès qu'après association d'électro-chocs et d'Amitryptiline.

On ne peut donc encore mettre à un même rang électro-chocs et perfusions de Clomipramine, mais il est certain que ce produit a fait franchir un grand pas à la chimiothérapie antidépressive qui tend à envahir de plus en plus le domaine de la sismothérapie.

2. Les très bons résultats de la Clomipramine dans les DÉPRESSIONS PSYCHOGENES représentent environ le quart des cas traités, et les bons résultats environ 45 %.

Les thérapeutiques associées ont été nombreuses dans ces dépressions, mais elles l'ont été surtout dans les cas où la Clomipramine ne donnait pas le résultat escompté.

Il faut signaler, au sujet de ces états dépressifs, la présence « psychothérapique » du bocal de perfusion, aspect perçu devant la parfaite docilité des malades généralement observée, la régression des manifestations neuro-végétatives à l'instant même où est branchée de la perfusion, ce contact, cette entrée en relation avec le thérapeute.

3. Dans 2 cas de DÉPRESSION D'INVOLUTION sur 10, le résultat est très bon. Il est bon dans 5 cas et faible dans 3 cas. L'âge moyen était d'environ 64 ans et les âges extrêmes de 55 et 71 ans.

Nous craignons d'avoir manqué quelque peu de prudence et « oublié » les antécédents de l'Imipramine dans l'élan où nous emportait la Clomipramine. Nous nous interrogeons, en effet, sur l'incidence qu'a pu avoir le produit sur le décès de 3 malades vasculaires, l'un après huit jours de traitement à 3 comprimés par jour, le deuxième après neuf mois de traitement à 4 comprimés par jour, le troisième après trois mois de traitement à 4 comprimés par jour.

La précocité de décès dans le premier cas tend à nous charger, mais les deux autres semblent bien tardifs. Par ailleurs, l'un de ces malades n'avait tiré aucun bénéfice du Diazépam antérieurement prescrit et de même l'association d'Amitryptiline et de Diazépam avait échoué.

Il était indispensable de redonner à ces malades une humeur qui leur permette un vieillissement agréable.

4. Déjà HACQUARD et BALLAND en 1959, G. VIDAL, B. VIDAL et M. REBEILLARD en 1960, GARDES, LE MOAL et BRISOU en 1961, avaient étudié l'action d'un thymoanaleptique IMAO dans les SCHIZOPHRÉNIES et avaient constaté son effet favorable sur le dynamisme vital, la reprise des contacts, l'accroissement de l'activité.

J. DELAY, Th. LEMPERIÈRE et J. PIRET (Paris), J. GUYOTAT ont utilisé la Clomipramine dans les schizophrénies.

Nous avons étudié l'action de la Clomipramine sur l'aspect « négatif » de la maladie, l'apathie, la passivité, le manque d'initiative, le désintérêt.

Par ailleurs, deux notions ont guidé cette utilisation de la Clomipramine dans les schizophrénies :

- les évolutions dépressives font souvent suite à la réduction du délire dans les formes paranoïdes ;
- les poussées évolutives sont très pénibles pour le malade.

Nous n'avons cependant pas utilisé le produit dans toutes les schizophrénies qui ont transité dans le service mais avons attendu, voire guetté, les formes susceptibles de bénéfices, en particulier celles où l'effet anxiolytique des neuroleptiques de gauche n'était pas suffisant.

Plutôt que d'exprimer les résultats en pourcentage de réussite, il semble préférable de les envisager en fonction de la forme clinique.

Sur les 9 cas de schizophrénie au traitement desquels nous avons associé la Clomipramine :

- 6 étaient paranoïdes, dont 2 avec éthyliisme ,
- l'un était une schizophrénie simple, avec apragmatisme marqué ;
- l'un était une schizophrénie simple hypocondriaque, avec anxiété marquée ,
- l'un était un état limite.

Les six formes paranoïdes ont ainsi réagi à l'association de Clomipramine à leur traitement :

- L'un, ayant 40 ans d'ancienneté dans la maladie, était à peu près stabilisé dans un état déficitaire simple avec réduction du champ d'activité et des contacts sociaux.

L'association de Clomipramine au traitement neuroleptique institué aboutit à un très bon résultat et à la sortie du malade après deux mois.

- Deux autres schizophrénies paranoïdes ont vu leur symptomatologie « négative » se réduire dans des proportions appréciables.
- Chez 2 schizophrènes paranoïdes, le résultat n'a été que faible :
 - l'un, après sa sortie demandée par la famille, a repris ses habitudes éthyliques mais pas le travail ;
 - l'autre, toujours ici, a rejeté maintes fois nos conseils puis nos demandes en faveur de sa participation à l'ergothérapie.

- Les 2 schizophrénies simples ont réagi par un bon résultat et un résultat faible :
 - le bon résultat s'est encore amélioré et des contacts sociaux ont pu sinon « se nouer », du moins s'établir ;
 - l'autre cas semble progresser également et sa régularité à l'ergothérapie paraît s'améliorer.
- Quant à l'état limite, le résultat est faible et l'action de la Clomipramine semble s'épuiser.

La Clomipramine serait donc active sur la composante dépressive de la schizophrénie et, par son effet favorable sur les signes « négatifs », permettrait l'accès à la réinsertion pragmatique.

5. Dans les ÉTATS DÉPRESSIFS accompagnant des psychoses délirantes, au nombre de 9 dans notre expérimentation, la Clomipramine a atténué une charge affective pénible qui gênait dans des proportions variables mais parfois importantes l'approche psychothérapique de ces malades.

C. — Les effets secondaires « mineurs » demandent à être recherchés et, dans la plupart des cas, seront efficacement traités par des correcteurs symptomatiques qui redonneront le confort au malade.

Nous devons cependant signaler 2 observations sur lesquelles nous nous interrogeons.

Ces 2 malades, après quelques semaines de traitement par la Clomipramine, ont présenté un tic oro-facial peut-être à recrudescence émotionnelle, et qui les gêne beaucoup.

En plus de la Clomipramine, ces malades recevaient de fortes doses de Fluphénazine.

Nous nous sommes adressés, sans opinion nette sur la pathogénie de ce trouble, à l'augmentation des doses d'antiparkinsoniens, à la dihydroergotamine : aucune de ces mesures n'a été efficace.

La Fluphénazine a été supprimée chez l'un, la Clomipramine chez l'autre, sans résultat.

La propriété qu'a la Fluphénazine de s'accumuler dans l'organisme nous invitait à penser que nous tenions là le responsable et

que le tic allait disparaître rapidement. Or, plusieurs mois après la suppression du neuroleptique, le tic persiste et ne semble pas s'amender avec le traitement suivant :

— Thioridazine	50 mg	
— Gardénal	100 mg	(ce malade a présenté une crise épileptique)
— Etybenzatropine	15 mg	
— Dihydroergotamine . . .	15 mg	

L'autre malade est sorti sans Clomipramine, mais avec le tic dont nous ne savons pas s'il l'a conservé.

L. GAYRAL, dans le fascicule 17.022 G.10 du premier tome de « Neurologie » de l'*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, aborde les « dyskinésies localisées de la face, de la langue, du cou, des mains dont tout rappelle les tics » et qui font partie du syndrome neuroleptique.

Quelques lignes plus bas, il cite une observation de RISER et GÉRAUD dans laquelle ces auteurs notaient des tics typiques de la face et de l'épaule, sur un contexte névropathique assuré. L'électro-encéphalogramme montra des signes non moins assurés de comitalité et le traitement antiépileptique supprima les tics et améliora le tracé électro-encéphalographique.

Il se trouve que le malade, qui est toujours ici et est toujours sous Clomipramine, a présenté une crise épileptique qui est restée unique avec l'adjonction de 100 mg de gardénal par jour. Nous avons donc associé du Tégrétol, mais le tic a persisté.

L'étude pharmacologique de la Clomipramine faite par W. THEOBALD, O. BUCH, H.A. KUNZ et Cl. MORPUGO (Bâle) a montré que la Clomipramine ne pouvait assurer une protection totale des convulsions par électro-choc chez le rat et que ce même produit ne pouvait protéger la souris des convulsions de la strychnine.

Reste à considérer l'incidence de l'étybenzatropine qui, dans quelques cas, active de façon modérée l'électrogénèse corticale.

D. — Parmi les effets secondaires « majeurs », nous avons observé une crise épileptique dans 2 cas, l'une chez un comitial jusque-là bien équilibré. La posologie anticomitiale ayant été ajustée a permis de poursuivre le traitement par la Clomipramine sans ennui.

L'autre malade, auquel nous faisons allusion ci-dessus à propos des tics, n'a présenté aucune crise depuis l'institution de gardénal.

Bien plus sérieux nous semblent les états confuso-oniriques semblables à ceux observés sous Imipramine dans quelques cas.

Leur survenue impose l'arrêt de la Clomipramine, mesure qui a suffi, dans un cas de dépression névrotique, à restituer rapidement une conscience claire. Chez 2 alcooliques, par contre, les résultats sont plus sombres : chez l'un, la récupération a été longue à obtenir. Chez l'autre, s'est installé d'abord un état confuso-onirique avec répétition de gestes professionnels. Puis le malade sombra dans un état de torpeur et l'issue fatale survint dans un tableau comateux hyper-pvrexique que nous n'avons pu caractériser.

Il semblerait peut-être abusif d'accuser ici la Clomipramine, mais les communications de BARUK à la Société de Neurologie au sujet des dégâts considérables provoqués par l'Imipramine sur des cerveaux d'animaux, notamment de singes, permettent d'évoquer le rôle de cette voisine chimique qu'est la monochlorimipramine dans la genèse de ces troubles sur un encéphale déjà bien délabré par l'alcoolisme.

Dans la même optique concernant les effets néfastes de l'Imipramine sur le système nerveux, nous devons évoquer la possible gravité des effets de la Clomipramine sur la sénescence tissulaire et cellulaire, ceci dit sans argument anatomo-pathologique ou biochimique.

CONCLUSIONS

La CLOMIPRAMINE, de la même manière que son prédécesseur l'Imipramine, nous paraît donc être un thymoanaleptique des plus efficaces.

Il a cet avantage sur son aîné qu'il évite cette levée des inhibitions, source d'évolutions parfois dramatiques.

Il nous semble cependant qu'il doive être classé à un degré d'efficacité moindre que l'Imipramine, celle-ci ayant été, dans certains cas, active alors que son cadet avait échoué.

Nous devons reconnaître cet atout essentiel de la Clomipramine qu'est sa présentation pour perfusions intra-veineuses.

En effet, comme nous l'avons signalé plus haut, à la rapidité d'action, cette voie associe l'effet « psychothérapique » en maintenant le malade en contact permanent, jusqu'à et pendant son sommeil, avec le thérapeute.

Mais cette particularité n'est qu'un facteur de l'efficacité du produit et il est loin de notre pensée d'omettre la mention des effets tranquilisants et thymoanaleptiques propres à la Clomipramine, effets qui font, en réalité, toute son importance.

Quant à sa situation par rapport à la sismothérapie, cette situation étant considérée essentiellement dans le traitement des dépres-

sions mélancoliques, nous devons reconnaître que la chimiothérapie a franchi là un nouveau pas, mais nous ne pouvons encore considérer l'électro-choc comme déchu de sa primauté.

Les résultats de cette expérimentation appellent les conclusions suivantes :

- Une indication majeure de la thérapeutique par la Clomipramine nous paraît être représentée par les dépressions mélancoliques en raison, d'une part, de la forte proportion de rémissions, d'autre part, de la prolongation de ces rémissions.
- Les dépressions psychogènes semblent être également une bonne indication de ce produit, dans la mesure où les résultats bons et très bons représentent deux tiers des cas traités et où ces améliorations sont durables.
- Les dépressions d'involution devront inciter à la prudence, mais il nous semble qu'il ne faille pas être excessif et se cantonner dans une « neutralité » ignorant les avantages dont peuvent bénéficier ces malades.

Ce n'est cependant qu'après un examen somatique approfondi et à une posologie réduite que la Clomipramine sera prescrite.

- De même chez les alcooliques au système nerveux dégradé, la Clomipramine ne sera utilisée qu'avec prudence.
- Il semble que les malades schizophrènes et autres psychotiques puissent être bénéficiaires d'une thérapeutique à la Clomipramine par l'action de ce produit sur la fréquente composante dépressive de l'affection et par l'adhésion du malade à son traitement.

Un point important nous semble être la nécessité de poursuivre le traitement très longtemps si le résultat initial est marqué par un progrès, même faible.

En effet, les chances d'amélioration ultérieure sont grandes, et il serait regrettable d'abandonner cette thérapeutique.

Au chapitre des contre-indications, nous rangerons :

- En premier lieu, les atteintes vasculaires, en particulier cérébrales.

- L'alcoolisme, avec signes de dégradation encéphalique accusée.
- Puis l'épilepsie, dont le traitement peut cependant être ajusté.
- Enfin les antécédents confuso-oniriques sous Imipramine, ou Triméprimine, ou Pertofran, en sachant toutefois que ces incidents sont, en général, rapidement résolutifs avec l'arrêt de la thérapeutique.

Vu, le Doyen :
BROUET

Vu, le Président de Thèse :
DELAY

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ARNOLD (O.H.) et HEVES (H.P.) (Vienne). — Le traitement de la dépression endogène par la monochlorimipramine.
- BERGUOIGNAN (M.). — Les dépressions symptomatiques. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)
- BOURRAT (L.) et BOURRAT (Ch.). — Les dépressions mélancoliques et la psychose maniaco-dépressive. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)
- BRANDNER (Marco) (Bâle). — Méthodes d'évaluation des substances dotées d'action antidépressive, et plus particulièrement de la monochlorimipramine. G.34.586. (1964.)
- BRISSET (Ch.) et RIDARD (Max). — Chimiothérapie en psychiatrie. Généralités. (*E.M.C.*, « Psychiatrie », 1962, 3^e vol.)
- COSSA (P.), DARCOURT (G.) et CAZAC (A.) (Nice). — Essai d'un psycho-analeptique nouveau, le G.34.586. Présenté à Dijon le 7 juillet 1967.
- DELAY (J.), PICHOT (P.), LEMPERIÈRE (Th.), PIRET (J.) (Paris). — Etude clinique des effets thérapeutiques du chlorhydrate de 3-chloro-5-(3-diméthylaminopropyl)-10,11-dihydro-5-H-dibenzo-(b,f)-azépine (G.34.586).
- DELMOND (Jacques). — Electro-choc. (*E.M.C.*, « Psychiatrie », 1955, 3^e vol.)
- DENIKER (P.). — Traitement des états dépressifs. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)
- DES LAURIERS (A.). — Le risque de suicide chez les déprimés. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)

- DIGO (René). — Etude clinique de la mélancolie. (*E.M.C.*, « Psychiatrie », 1955, 1^{er} volume.)
- EY (Henri). — Histoire de la psychiatrie. (*E.M.C.*, « Psychiatrie », 1955, 1^{er} volume.)
- Méthodes et techniques thérapeutiques en psychiatrie. Généralités. (*E.M.C.*, 1955, 3^e volume.)
- EY (Henri), BERNARD (P.) et BRISSET (Ch.). — Manuel de psychiatrie.
- FOLLIN (Sven). — Séméiologie des états dépressifs. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)
- GARDES, LE MOAL et BRISOU. — Essai du Niamide dans la schizophrénie et les états dépressifs. (*Journées de Médecine de Bordeaux*, 1961, n° 7, p. 911.)
- GAYRAL (L.). — Précis de psychiatrie.
- Tics. (*E.M.C.*, « Neurologie », 1961, 1^{er} volume.)
- GUYOTAT (J.) (Lyon). — Expertise clinique du G.34.586.
- HACQUARD et BALLAND. — Etude clinique sur l'action thérapeutique du Niamide. (*Symposium de Lisbonne sur le Niamide*, novembre 1959 ; — *Journées Psychiatriques de l'Est*, 5 décembre 1959.)
- HELD (René). — Dépressions à expression somatique. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)
- JUILLET (Pierre) et DOREY (Roger). — Insulinothérapie. (*E.M.C.*, « Psychiatrie », 1964, 3^e volume.)
- LAMBERT (Pierre A.). — Les états dépressifs. (Collection « Synthèses Cliniques », juin 1960, n° 87 ; octobre 1960, n° 88.)
- LEMPERIERE (Th.). — Les dépressions psychogènes. Dépressions réactionnelles, dépressions d'épuisement, dépressions névrotiques. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)
- MOREL-MAROGER (Paris). — Essais cliniques d'un antidépresseur : le G.34.586 ou Anafranil. (*Gazette Médicale de France*, 10 septembre 1967, n° 22.)
- POROT (A.). — Manuel alphabétique de psychiatrie clinique et thérapeutique. 2^e édition.
- RONDEPIERRE (J.J.). — Psychoses dépressives chez les gens âgés. (*La Revue du Praticien*, 1^{er} octobre 1963, t. XIII, n° 25.)

SIGWALD (J.) et RAYMONDEAU (Paris). — Le traitement des états dépressifs par la chlorimipramine. Intérêt de la perfusion veineuse lente. (*IV^e Congrès de Psychiatrie*, Madrid, 1966.)

SOLAC (P.). — Les états dépressifs et leur traitement. (Collection *Revue des Sciences Médicales*, juin 1963, n° 151.)

THEOBALD (W.), BUCH (O.), KUNZ (H.A.) et MORPUGO (Cl.) (Bâle). — A propos de la pharmacologie d'un antidépresseur, la 3-chloro-5-(3-diméthylamino-propyl)-10,11-5-H-dibenzo-(b,f) azépine, HCl. (1967.)

VIDAL (G.), VIDAL (B.) et REBEILLARD (M.). — Note sur l'utilisation, en thérapeutique psychiatrique, du Niamide. (*Annales Médico-Psychologiques*, mai 1960, p. 988.)

ANONYMES :

- Les états dépressifs. (Collection « Schémas Cliniques », Spécia.)
- Les dépressions. (Collection « Problèmes de Psychiatrie. Cahiers d'Information du Praticien, n° 33.)

IMPRIMERIE
R. FOULON & Cie
29, Rue Deparcieux, 29
PARIS (XIV^e)
